

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bortezomib Actavis, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 3,5 mg bortezomibu (w postaci estru mannitolu i kwasu boronowego).

Po rekonstytucji 1 ml roztworu do wstrzykiwań podskórnych zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Po rekonstytucji 1 ml roztworu do wstrzykiwań dożylnych zawiera 1 mg bortezomibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub prawie biały zbrylony bądź sypki proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Bortezomib Actavis jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną lub deksametazonem w leczeniu dorosłych pacjentów z postępującą postacią szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden cykl terapii i zostali poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych lub nie kwalifikują się do tego zabiegu.

Bortezomib Actavis w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Bortezomib Actavis w skojarzeniu z deksametazonem lub deksametazonem i talidomidem jest wskazany w leczeniu indukującym dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytotatyków w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

Bortezomib Actavis w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi zostać rozpoczęte i być prowadzone pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii. Bortezomib Actavis musi być zrekonstruowany przez wykwalifikowany personel medyczny.

Dawkowanie w przypadku leczenia postępującej postaci szpiczaka mnogiego (pacjenci poddani wcześniej co najmniej jednemu cyklowi leczenia)

Monoterapia

Bortezomib Actavis, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniu 1., 4., 8. i 11. w ramach 21-dniowego cyklu leczenia. Opisany 3-tygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Zaleca się, aby po uzyskaniu potwierdzenia odpowiedzi całkowitej, pacjenci otrzymali kolejne 2 cykle leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis. Ponadto zaleca się, aby pacjenci odpowiadający na leczenie, u których nie osiągnięto całkowitej remisji, otrzymali łącznie 8 cykli leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek produktu leczniczego Bortezomib Actavis powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i ponownego rozpoczęcia leczenia w monoterapii

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis należy przewodzić jeśli wystąpi jakiegokolwiek toksyczne działanie niehematologiczne stopnia 3. lub toksyczne działanie hematologiczne stopnia 4. Nie dotyczy to neuropatii, którą opisano poniżej (patrz również punkt 4.4). Po ustąpieniu objawów działania toksycznego, leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis można ponownie rozpocząć w dawce o 25% mniejszej (dawka 1,3 mg/m² zmniejszona do 1,0 mg/m²; dawka 1,0 mg/m² zmniejszona do 0,7 mg/m²). Jeżeli objawy toksyczności nie ustąpią lub dojdzie do ich nawrotu po podaniu najniższej dawki, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis, chyba że korzyści z leczenia wyraźnie przeważają ryzyko.

Ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia

Tabela 1 (patrz punkt 4.4) przedstawia wskazówki dotyczące postępowania z pacjentami, u których wystąpił ból neuropatyczny i (lub) obwodowa neuropatia związane z przyjmowaniem bortezomibu. Pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowała ciężka neuropatia, mogą być leczeni produktem leczniczym Bortezomib Actavis wyłącznie po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka stosowania.

Tabela 1: Zalecane* modyfikacje dawkowania u pacjentów z neuropatią związaną ze stosowaniem bortezomibu

Stopień nasilenia neuropatii	Modyfikacja dawkowania
Stopień 1. (bezobjawowa; utrata odruchów ze ścięgien głębokich lub parestezja) bez bólu lub utraty sprawności	Brak
Stopień 1. z bólem lub stopień 2. (umiarkowane objawy; ograniczające złożone czynności życia codziennego (ang. activities of daily living, ADL)**)	Zmniejszenie dawki Bortezomib Actavis do 1,0 mg/m ² . lub Zmiana schematu leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis na 1,3 mg/m ² raz w tygodniu.
Stopień 2. z bólem lub stopień 3. (ciężkie objawy; ograniczenie czynności życia codziennego w zakresie samoopieki***)	Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis do momentu ustąpienia objawów toksyczności. Po ustąpieniu objawów toksyczności należy ponownie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis w dawce zmniejszonej do 0,7 mg/m ² , raz w tygodniu.
Stopień 4. (powikłania zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja) i (lub) ciężka neuropatia	Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis.

* Na podstawie modyfikacji dawkowania w badaniach klinicznych II i III fazy dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego, a także doświadczenia zebranego po wprowadzeniu produktu do obrotu. Ocena nasilenia oparta na kryteriach toksyczności NCI Common Toxicity Criteria CTCAE w wersji 4.0.

** Złożone czynności dnia codziennego obejmują przygotowywanie posiłków, zakupy w sklepie spożywczym lub odzieżowym, korzystanie z telefonu, posługiwanie się pieniędzmi itp.

*** *Czynności dnia codziennego w zakresie samoopieki* obejmują kąpiel, ubieranie i rozbieranie się, samodzielne spożywanie posiłków, korzystanie z toalety, przyjmowanie leków i zachowanie zdolności do samodzielnego poruszania się.

Terapia skojarzona z pegylowaną doksorubicyną liposomalną

Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany 3 tygodniowy okres uznawany jest za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Pegylowaną doksorubicynę liposomalną podaje się w dawce 30 mg/m² w 4. dniu cyklu leczenia bortezomibem we wlewie dożylnym trwającym 1 godzinę, po podaniu bortezomibu.

Można zastosować do 8 cykli terapii skojarzonej, jeśli u pacjentów nie wystąpiła progresja choroby i tolerują leczenie. U pacjentów, którzy uzyskali pełną odpowiedź można kontynuować leczenie przez co najmniej 2 cykle od stwierdzenia pełnej odpowiedzi, nawet jeśli wymaga to leczenia dłuższego niż 8 cykli. U pacjentów, u których stężenie paraproteiny nadal ulega zmniejszaniu po 8 cyklach leczenia, można kontynuować terapię, tak długo jak leczenie jest tolerowane i pacjenci na nie odpowiadają. Dodatkowe informacje dotyczące pegylowanej doksorubicyny liposomalnej zawiera odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Terapia skojarzona z deksametazonem

Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała, dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniu 1., 4., 8. i 11. w 21 dniowym cyklu leczenia. Opisany 3 tygodniowy okres uważany jest za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 20 mg w 1., 2., 4., 5., 8., 9., 11. i 12. dniu cyklu leczenia bortezomibem.

U pacjentów, u których uzyskuje się odpowiedź na leczenie lub stabilizację choroby po 4 cyklach terapii skojarzonej, można kontynuować terapię przez maksymalnie 4 dodatkowe cykle.

Dodatkowe informacje dotyczące deksametazonu zawiera odpowiednia Charakterystyka Produktu Leczniczego.

Dostosowanie dawki w terapii skojarzonej u pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim

Przy dostosowywaniu dawki bortezomibu w leczeniu skojarzonym, należy posługiwać się zaleceniami opisanymi powyżej dotyczącymi monoterapii.

Dawkowanie u nieleczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy nie kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Leczenie skojarzone z melfalanem i prednizonem

Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w leczeniu skojarzonym z podawanym doustnie melfalanem i prednizonem, według zaleceń przedstawionych w Tabeli 2. Trwający 6 tygodniowy okres jest uważany za jeden cykl leczenia. W cyklach 1–4 bortezomib podaje się dwa razy w tygodniu, w dniu 1., 4., 8., 11., 22., 25., 29. i 32. W cyklach 5–9 bortezomib podaje się raz w tygodniu, w dniu 1., 8., 22. i 29.

Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Zarówno melfalan i prednizon należy podawać doustnie w 1., 2., 3. i 4. dniu pierwszego tygodnia każdego cyklu leczenia bortezomibem.

Podaje się dziewięć cykli leczenia skojarzonego.

Tabela 2: Zalecane dawkowanie bortezomibu w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Bortezomib dwa razy w tygodniu (cykle 1–4)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień	--	--	Dzień	Dzień	okres	Dzień	Dzień	Dzień	Dzień	okres	
	1			4	8	11	przerwy	22	25	29	32	przerwy

M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	--	--	okres przerwy	--	--	--	--	okres przerwy
Bortezomib raz w tygodniu (cykle 5–9)												
Tydzień	1				2		3	4		5		6
Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1	--	--	--	Dzień 8		okres przerwy	Dzień 22		Dzień 29		okres przerwy
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Dzień 1	Dzień 2	Dzień 3	Dzień 4	--		okres przerwy	--				okres przerwy

Bz = bortezomib, M = melfalan, P = prednizon.

Dostosowanie dawek podczas leczenia i powtórnego rozpoczęcia leczenia skojarzonego z melfalanem i prednizonem

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 70 \times 10^9/l$, a bezwzględna liczba neutrofilii powinna być na poziomie $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
- niehematologiczne działania toksyczne powinny mieć nasilenie nieprzekraczające stopnia 1. lub powinny zostać całkowicie wyeliminowane.

Tabela 3: Modyfikacja dawkowania w kolejnych cyklach leczenia bortezomibem w skojarzeniu z melfalanem i prednizonem

Toksyczność	Modyfikacja dawkowania lub opóźnienie podania
<i>Toksyczność hematologiczna podczas cyklu</i>	W kolejnym cyklu należy rozważyć zmniejszenie dawki melfalanu o 25%.
- Jeżeli w poprzednim cyklu zaobserwowano przedłużającą się neutropenię stopnia 4., małopłytkowość lub małopłytkowość z krwawieniem	
- Jeżeli liczba płytek krwi wynosi $\leq 30 \times 10^9/l$ lub Bezwzględna liczba neutrofilii wynosi $\leq 0,75 \times 10^9/l$ w dniu podania bortezomibu (innym niż	Terapię bortezomibem należy wstrzymać.
- Jeżeli podanie kilku dawek bortezomibu w cyklu zostanie wstrzymane (≥ 3 dawek przy schemacie podawania dwa razy w tygodniu lub ≥ 2 dawek w schemacie podawania raz w tygodniu)	Dawkę bortezomibu należy zmniejszyć o 1 poziom dawkowania (z dawki 1,3 mg/m ² do 1 mg/m ² lub z dawki 1 mg/m ² do 0,7 mg/m ²)
<i>Toksyczność niehematologiczna \geq stopnia 3.</i>	Leczenie bortezomibem należy wstrzymać do czasu złagodzenia objawów toksyczności do stopnia 1. lub do ich całkowitego ustąpienia. Następnie podawanie bortezomibu można wznowić z użyciem dawki mniejszej o jeden poziom dawkowania (z dawki 1,3 mg/m ² do 1 mg/m ² lub z dawki 1 mg/m ² do 0,7 mg/m ²). W przypadku bólu neuropatycznego lub neuropatii obwodowej związanej z podawaniem bortezomibu leczenie należy przerwać lub zmodyfikować zgodnie ze schematem zamieszczonym w Tabeli 1.

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące melfalanu i prednizonu należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.

Dawkowanie u pacjentów wcześniej nieleczonych ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (leczenie indukujące)

Leczenie skojarzone z deksametazonem

Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniu 1., 4., 8. i 11. w ramach trwającego 21 dni cyklu leczenia. Opisany 3-tygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia bortezomibem.

Stosuje się cztery cykle leczenia skojarzonego.

Leczenie skojarzone z deksametazonem i talidomidem

Bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniu 1., 4., 8. i 11. w ramach trwającego 28 dni cyklu leczenia. Opisany 4-tygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Deksametazon podaje się doustnie w dawce 40 mg w dniach 1., 2., 3., 4., 8., 9., 10. i 11. cyklu leczenia bortezomibem.

Talidomid podaje się doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1–14 i jeśli dawka jest tolerowana, zwiększa się ją do 100 mg w dniach 15–28. Następnie można ją zwiększyć do 200 mg na dobę, w cyklu 2. (patrz Tabela 4).

Podaje się cztery cykle leczenia skojarzonego. Zaleca się, aby pacjenci z co najmniej częściową odpowiedzią otrzymali 2 dodatkowe cykle.

Tabela 4: Dawkowanie bortezomibu w leczeniu skojarzonym u nieleczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Bz+Dx	Cykle od 1. do 4.				
	Tydzień	1	2	3	
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Okres przerwy	
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8, 9, 10, 11	-	
Bz+Dx+T	Cykl 1.				
	Tydzień	1	2	3	4
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Okres przerwy	Okres przerwy
	T 50 mg	Codziennie	Codziennie	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Codziennie	Codziennie
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8, 9, 10, 11	-	-
	Cykle od 2. do 4.^b				
	Bz (1,3 mg/m ²)	Dzień 1, 4	Dzień 8, 11	Okres przerwy	Okres przerwy
	T 200 mg ^a	Codziennie	Codziennie	Codziennie	Codziennie
	Dx 40 mg	Dzień 1, 2, 3, 4	Dzień 8, 9, 10, 11	-	-

Bz = bortezomib; Dx = deksametazon; T = talidomid.

a Dawkę talidomidu zwiększa się do 100 mg od tygodnia 3. cyklu 1., tylko jeśli dawka 50 mg jest tolerowana, oraz do 200 mg od cyklu 2. pod warunkiem tolerancji dawki 100 mg.

b Można zastosować maksymalnie 6 cykli u pacjentów osiągających co najmniej odpowiedź częściową po 4 cyklach.

Dostosowanie dawkowania u pacjentów, którzy kwalifikują się do przeszczepu

W celu dostosowania dawkowania bortezomibu w przypadku wystąpienia neuropatii należy zapoznać się z tabelą 1.

Ponadto, gdy bortezomib podaje się w leczeniu skojarzonym z innymi chemioterapeutykami, w przypadku wystąpienia toksyczności, należy rozważyć zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Dawkowanie u pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem z komórek płaszczka (ang. *mantle cell lymphoma*, MCL)

Leczenie skojarzone z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP)

Bortezomib Actavis, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się we wstrzyknięciu dożylnym lub podskórnym w zalecanej dawce 1,3 mg/m² powierzchni ciała dwa razy w tygodniu przez dwa tygodnie w dniach 1., 4., 8. i 11., po czym następuje 10-dniowy okres przerwy w leczeniu. Opisany 3-tygodniowy okres uznaje się za jeden cykl leczenia. Zaleca się podanie sześciu cykli leczenia bortezomibem, chociaż pacjentom z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w 6. cyklu, można podać dwa dodatkowe cykle bortezomibu. Pomiędzy podaniem kolejnych dawek bortezomibu powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Następujące produkty lecznicze podaje się w 1. dniu każdego 3-tygodniowego cyklu leczenia bortezomibem we wlewie dożylnym: rytuksymab w dawce 375 mg/m², cyklofosfamid w dawce 750 mg/m² oraz doksorubicyna w dawce 50 mg/m².

Prednizon podaje się doustnie w dawce 100 mg/m² w dniach 1., 2., 3., 4. i 5. każdego cyklu leczenia bortezomibem.

Dostosowanie dawki u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczą

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 100\ 000$ komórek/ μ l, a bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) powinna wynosić ≥ 1500 komórek/ μ l;
- liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000$ komórek/ μ l u pacjentów z naciekiem szpiku kostnego lub sekwestracją śledzionową;
- stężenie hemoglobiny ≥ 8 g/dl;
- niehematologiczne działania toksyczne nie powinny przekraczać stopnia 1. lub pozostać na poziomie wyjściowym.

Leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis należy przerwać jeśli wystąpi jakakolwiek toksyczność niehematologiczna \geq stopnia 3. związana z leczeniem bortezomibem (z wykluczeniem neuropatii) lub toksyczność hematologiczna \geq stopnia 3. (patrz również punkt 4.4). W celu dostosowania dawki należy zapoznać się z zamieszczoną poniżej Tabelą 5.

Zgodnie z lokalną praktyką w celu leczenia toksycznego działania na układ krwiotwórczy można stosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów. Należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów, w przypadku wystąpienia powtarzających się opóźnień w podawaniu kolejnych cykli leczenia. W celu leczenia małopłytkowości, jeśli jest to klinicznie uzasadnione, należy rozważyć przetoczenie płytek krwi.

Tabela 5: Dostosowanie dawki u pacjentów z nieleczonym wcześniej chłoniakiem z komórek płaszczą

Toksyczność	Modyfikacja dawkowania lub opóźnienie podania
<i>Toksyczność hematologiczna</i>	
- Neutropenia \geq stopnia 3. z gorączką, neutropenia stopnia 4. trwająca dłużej niż 7 dni, liczba płytek krwi $< 10\ 000$ komórek/ μ l	Należy wstrzymać leczenie bortezomibem do 2 tygodni, aż bezwzględna liczba neutrofilii wyniesie ≥ 750 komórek/ μ l a liczba płytek krwi $\geq 25\ 000$ komórek/ μ l. <ul style="list-style-type: none"> - Jeśli po wstrzymaniu podawania bortezomibu toksyczność nie ustąpi, zgodnie z opisaną powyżej definicją, leczenie bortezomibem należy zakończyć. - Jeśli toksyczność ustąpi, tj. pacjent ma bezwzględną liczbę neutrofilii ≥ 750 komórek/μl a liczbę płytek krwi $\geq 25\ 000$ komórek/μl, podawanie bortezomibu można wznowić w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z dawki 1,3 mg/m² do 1 mg/m² lub z dawki 1 mg/m² do 0,7 mg/m²).

- Jeśli w dniu podania dawki bortezomibu liczba płytek krwi wynosi < 25 000 komórek/ μ l lub ANC jest mniejsza niż 750 komórek/ μ l (w dniu innym niż dzień 1. każdego cyklu)	Leczenie bortezomibem należy wstrzymać.
<i>Toksyczność niehematologiczna \geq stopnia 3. uznana za związaną z bortezomibem</i>	Leczenie bortezomibem należy wstrzymać do momentu, aż objawy toksyczności osłabną do stopnia 2. lub niższego. Następnie podawanie bortezomibu można ponownie rozpocząć w dawce zmniejszonej o jeden poziom dawkowania (z dawki 1,3 mg/m ² do 1 mg/m ² lub z dawki 1 mg/m ² do 0,7 mg/m ²). W przypadku bólu neuropatycznego i (lub) neuropatii obwodowej związanych z bortezomibem leczenie należy wstrzymać i (lub) zmodyfikować zgodnie ze schematem zawartym w Tabeli 1.

Ponadto, gdy bortezomib podaje się w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami, w przypadku wystąpienia toksyczności, należy rozważyć odpowiednie zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych, zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak danych sugerujących konieczność dostosowania dawki u pacjentów powyżej 65. roku życia ze szpiczakiem mnogim lub z chłoniakiem z komórek płaszczka.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania bortezomibu u pacjentów w podeszłym wieku z wcześniej nieleczonym szpiczakiem mnogim, którzy kwalifikują się do chemioterapii dużymi dawkami cytostatyków w połączeniu z przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych. Dlatego określenie dawkowania w tej grupie pacjentów jest niemożliwe.

W badaniu pacjentów z wcześniej nieleczonym z chłoniakiem z komórek płaszczka, 42,9% było w wieku 65–74 lat i 10,4% w wieku \geq 75 lat. U pacjentów w wieku \geq 75 lat oba schematy leczenia, zarówno BzR-CAP, jak i R-CHOP, były gorzej tolerowane (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki i pacjenci powinni otrzymać zalecaną dawkę. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie produktem leczniczym Bortezomib Actavis należy rozpocząć od dawki zmniejszonej 0,7 mg/m² we wstrzyknięciach w pierwszym cyklu leczenia i zależności od tolerancji pacjenta można rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m² lub dalsze zmniejszenie, do 0,5 mg/m² (patrz Tabela 6 i punkty 4.4 oraz 5.2).

Tabela 6: Zalecana dostosowanie dawki początkowej bortezomibu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Nasilenie zaburzeń czynności wątroby*	Stężenie bilirubiny	Stężenie SGOT (AST)	Dostosowanie dawki początkowej
Łagodne	\leq 1,0 x GGN	> GGN	Brak
	od > 1,0 x GGN do 1,5 x GGN	Dowolne	Brak
Umiarkowane	od > 1,5 x GGN do 3 x	Dowolne	Zmniejszyć dawkę bortezomibu do 0,7 mg/m ² w pierwszym cyklu leczenia. W kolejnych

	GGN		cyklach rozważyć zwiększenie dawki do 1,0 mg/m ² lub dalsze zmniejszanie do 0,5 mg/m ² w zależności od tolerancji pacjenta.
Ciężkie	> 3 x GGN	Dowolne	

Skróty: SGOT = transaminaza glutaminianowo-szczawiooctanowa w surowicy (ang. *serum glutamic oxaloacetic transaminase*);

AST = aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate aminotransferase*); GGN = górna granica zakresu wartości prawidłowych (górna granica normy).

Na podstawie klasyfikacji NCI (National Cancer Institute) Organ Dysfunction Working Group dotyczącej podziału zaburzeń czynności wątroby (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL] > 20 ml/min/1,73 m²) farmakokinetyka bortezomibu jest niezmienną. Dlatego u tych pacjentów nie jest konieczne dostosowanie dawki. Brak jest danych, czy farmakokinetyka bortezomibu jest zmieniona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, którzy nie są dializowani (CrCL < 20 ml/min/1,73 m²). Bortezomib Actavis należy podawać po zakończeniu dializy, ponieważ dializa może zmniejszać stężenie bortezomibu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu u dzieci i młodzieży poniżej 18 roku życia (patrz punkty 5.1 i 5.2). Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1 lecz nie można ustalić zaleceń dawkowania.

Sposób podawania

Bortezomib Actavis, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań można podawać dożylnie lub podskórnie.

Produktu leczniczego Bortezomib Actavis nie należy podawać innymi drogami. Podanie dooponowe skutkowało zgonem.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie dożylnie

Przygotowany roztwór Bortezomib Actavis, 3,5 mg podawany jest we wstrzyknięciu dożylnym, w formie bolusa trwającego 3–5 sekund, za pośrednictwem cewnika umieszczonego w żyłę obwodowej lub centralnej, po którym cewnik należy przepłukać roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Pomiedzy kolejnymi dawkami leku Bortezomib Actavis powinny upłynąć co najmniej 72 godziny.

Wstrzyknięcie podskórne

Przygotowany roztwór Bortezomib Actavis, 3,5 mg podawany jest podskórnie w udo (lewe lub prawe) bądź w brzuch (po lewej lub prawej stronie). Roztwór należy wstrzyknąć podskórnie pod kątem 45–90°. Miejsca wykonywania kolejnych wstrzyknięć powinny być zmieniane.

W przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia po podskórnym podaniu Bortezomib Actavis zaleca się podskórne podanie mniej stężonego roztworu Bortezomib Actavis (Bortezomib Actavis, 3,5 mg w celu uzyskania stężenia 1 mg/ml zamiast stężenia 2,5 mg/ml) lub zmianę drogi podawania na podanie dożylnie.

Gdy Bortezomib Actavis podaje się w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, należy zapoznać się z zaleceniami podawania zawartymi w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, boron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostra rozlana naciekowa choroba płuc i osierdzia.

Podczas podawania Bortezomib Actavis w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych w celu uzyskania informacji na temat dodatkowych przeciwwskazań.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas stosowania Bortezomib Actavis w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przed rozpoczęciem leczenia należy zapoznać się z odpowiednią Charakterystyką Produktu Leczniczego. Przed zastosowaniem talidomidu należy wykluczyć ciążę u pacjentki oraz zalecić stosowanie antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Podanie dooponowe

Stwierdzono zgony po przypadkowym dooponowym podaniu bortezomibu. Bortezomib 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań podaje się wyłącznie dożylnie, podczas gdy bortezomib 3,5 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań może być podawany dożylnie lub podskórnym. Nie należy podawać leku Bortezomib Actavis dooponowo.

Działanie toksyczne na układ pokarmowy

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często obserwowano toksyczne działanie na układ pokarmowy, w tym nudności, biegunkę, wymioty i zaparcia. Obserwowano niezbyt często przypadki niedrożności jelit (patrz punkt 4.8). Dlatego też pacjentów cierpiących na zaparcia należy uważnie monitorować.

Toksyczność hematologiczna

Podczas leczenia bortezomibem bardzo często występują objawy toksyczności hematologicznej (małopłytkowość, neutropenia i niedokrwistość). W badaniach u pacjentów z nawracającym szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem oraz u pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z komórek płaszczka, leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP), jednym z najczęściej występujących objawów toksyczności hematologicznej była przemijająca małopłytkowość. Liczba płytek krwi była najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu leczenia bortezomibem i zwykle wracała do normy w następnym cyklu. Nie stwierdzono oznak skumulowanej małopłytkowości. Najmniejsza liczba płytek krwi wynosiła około 40% wartości początkowej w badaniach dotyczących monoterapii szpiczaka mnogiego oraz 50% w badaniach dotyczących chłoniaka z komórek płaszczka. U uczestniczących w badaniu pacjentów z zaawansowanym szpiczakiem mnogim nasilenie małopłytkowości było związane z liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia: jeżeli początkowe wartości były mniejsze niż 75 000/ μ l u 90% spośród 21 pacjentów liczba płytek krwi wynosiła \leq 25 000/ μ l, w tym u 14% pacjentów liczba płytek krwi była $<$ 10 000/ μ l, natomiast, gdy początkowe wartości były większe niż 75 000/ μ l zaledwie u 14% spośród 309 pacjentów liczba płytek krwi wynosiła \leq 25 000/ μ l.

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (badanie LYM-3002) częściej stwierdzano (56,7% w porównaniu z 5,8%) małopłytkowość \geq stopnia 3. w grupie leczonej bortezomibem (BzR-CAP) w porównaniu z grupą nieleczoną bortezomibem (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon [R-CHOP]). Obie badane grupy pacjentów były podobne w zakresie całkowitej częstości zdarzeń krwotocznych (6,3% w grupie leczonej BzR-CAP oraz 5,0% w grupie otrzymującej R-CHOP), a także zdarzeń krwotocznych stopnia 3. i wyższych (BzR-CAP: 4 pacjentów [1,7%]; R-CHOP: 3 pacjentów [1,2%]). W grupie BzR-CAP 22,5% pacjentów miało przetoczenie płytek krwi w porównaniu z 2,9% pacjentów w grupie otrzymującej R-CHOP.

Podczas leczenia bortezomibem stwierdzano krwawienia żołądkowo-jelitowe i śródmózgowe. Dlatego liczbę płytek krwi należy kontrolować przed podaniem każdej dawki bortezomibu. Leczenie bortezomibem należy wstrzymać jeśli liczba płytek krwi wynosi $<$ 25 000/ μ l lub \leq 30 000/ μ l dla leczenia skojarzonego z melfalanem i prednizonem (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć stosunek

korzyści do ryzyka, szczególnie u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką małopłytkowością i czynnikami ryzyka wystąpienia krwawienia.

Podczas leczenia bortezomibem należy często wykonywać pełną morfologię krwi z rozmazem i oznaczeniem liczby płytek krwi. Jeśli jest to klinicznie wskazane należy rozważyć przetoczenie płytek krwi (patrz punkt 4.2).

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka stwierdzono przemijającą odwracalną neutropenię między cyklami, bez dowodów skumulowanej neutropenii. Liczba neutrofilów była najmniejsza w 11. dniu każdego cyklu leczenia bortezomibem i zazwyczaj wracała do wartości wyjściowej przed rozpoczęciem kolejnego cyklu. W badaniu LYM-3002 czynniki stymulujące kolonie stosowano u 78% pacjentów z grupy otrzymującej BzR-CAP oraz u 61% pacjentów z grupy R-CHOP. U pacjentów z neutropenią występuje większe ryzyko zakażeń, zaleca się więc monitorowanie przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, aby w razie konieczności rozpocząć odpowiednie leczenie. W celu leczenia toksyczności hematologicznej można zastosować czynniki stymulujące kolonie granulocytów zgodnie z lokalnymi standardami. W przypadku powtarzających się opóźnień w podaniu kolejnych cykli leczenia należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie czynników stymulujących kolonie granulocytów (patrz punkt 4.2).

Reaktywacja wirusa ospy i półpaśca

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Bortezomib Actavis zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwwirusowej. W badaniu III fazy, przeprowadzonym w grupie nieleczonych wcześniej pacjentów ze szpiczakiem mnogim, ogólna częstość występowania półpaśca była większa u pacjentów, u których stosowano terapię skojarzoną: bortezomib, melfalan i prednizonu niż u pacjentów otrzymujących melfalan i prednizon (odpowiednio 14% i 4%).

U pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka (badanie LYM-3002) częstość występowania półpaśca wyniosła 6,7% w grupie BzR-CAP oraz 1,2% w grupie R-CHOP (patrz punkt 4.8).

Reaktywacja zakażenia i zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów, u których istnieje ryzyko zakażenia wirusem HBV, przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego rytuksymab i bortezomib, należy zawsze wykonać badanie przesiewowe w kierunku zakażenia tym wirusem. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B oraz pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w wywiadzie należy uważnie monitorować podczas leczenia skojarzonego rytuksymabem i bortezomibem oraz po jego zakończeniu pod kątem wystąpienia objawów klinicznych i wyników laboratoryjnych wskazujących na czynne zakażenia wirusem HBV. Należy rozważyć profilaktykę przeciwwirusową. Dodatkowe informacje znajdują się w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rytuksymab.

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)

U pacjentów leczonych bortezomibem bardzo rzadko stwierdzano przypadki zakażenia wirusem John Cunningham (JC) o nieznanym przyczynie, skutkujące PML i zgonem. Pacjenci z rozpoznaną PML otrzymywali wcześniejsze lub towarzyszące leczenie immunosupresyjne. Większość przypadków PML została zdiagnozowana w ciągu 12 miesięcy od podania pierwszej dawki bortezomibu. Jako część diagnostyki różnicowej zaburzeń OUN należy regularnie monitorować pacjentów w kierunku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych lub pogorszenia istniejących objawów, które mogą sugerować PML. W przypadku podejrzenia PML pacjentów należy skierować do lekarza specjalisty oraz rozpocząć odpowiednią procedurę diagnostyczną PML. Należy przerwać podawanie leku Bortezomib Actavis w przypadku rozpoznania PML.

Neuropatia obwodowa

Leczenie bortezomibem bardzo często wiąże się z wystąpieniem neuropatii obwodowej, głównie czuciowej. Obserwowano również przypadki ciężkiej neuropatii ruchowej, z towarzyszącą jej lub nie, obwodową neuropatią czuciową. Zapadalność na neuropatię obwodową zwiększa się już po krótkim okresie stosowania leku, a jej największe nasilenie obserwuje się w 5. cyklu leczenia.

Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia objawów neuropatii, takich jak: uczucie pieczenia, hiperestezja, hipoestezja, parestezja, uczucie dyskomfortu, ból neuropatyczny lub osłabienie.

W badaniu III fazy, w którym porównywano dożylnie i podskórne podawanie bortezomibu, częstość występowania neuropatii obwodowej \geq stopnia 2. wyniosła 24% po podaniu podskórnym oraz 41% po podaniu dożylnym ($p = 0,0124$). Neuropatia obwodowa \geq stopnia 3. wystąpiła u 6% pacjentów po podaniu podskórnym oraz u 16% pacjentów po podaniu dożylnym ($p = 0,0264$). Częstość występowania neuropatii obwodowej wszystkich stopni podczas leczenia bortezomibem podawanym dożylnie była mniejsza w przeprowadzonych w przeszłości badaniach dotyczących dożylnego podawania bortezomibu niż w badaniu MMY-3021.

U pacjentów z nowo rozpoznaną neuropatią obwodową lub pogorszeniem przebiegu już istniejącej neuropatii obwodowej należy przeprowadzić ocenę neurologiczną. Może być również konieczna zmiana dawki, schematu dawkowania lub drogi podania na podskórną (patrz punkt 4.2). Dostępne są różne metody leczenia neuropatii, w tym leczenie objawowe.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Bortezomib Actavis w skojarzeniu z lekami o ustalonym związku z występowaniem neuropatii (np. talidomidem) należy rozważyć wczesne i regularne monitorowanie z oceną neurologiczną, w kierunku wystąpienia objawów neuropatii wywołanej leczeniem, a także odpowiednie zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

Poza neuropatią obwodową za niektóre działania niepożądane, takie jak niedociśnienie ortostatyczne i ciężkie zaparcia z niedrożnością jelit, może odpowiadać neuropatia autonomiczna. Informacje dotyczące neuropatii autonomicznej oraz jej wpływu na wyżej wymienione działania niepożądane są ograniczone.

Drgawki

U pacjentów bez napadów drgawkowych lub padaczki w wywiadzie niezbyt często obserwowano występowanie drgawek. Podczas leczenia pacjentów z jakimikolwiek czynnikami ryzyka napadów drgawkowych należy zachować szczególną ostrożność.

Niedociśnienie tętnicze

Leczenie bortezomibem często wiąże się z niedociśnieniem ortostatycznym. Działania niepożądane obserwowane podczas leczenia mają w większości nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Pacjenci, u których podczas leczenia bortezomibem (podawanym dożylnie) występowało niedociśnienie ortostatyczne przed rozpoczęciem leczenia nie zgłaszali jego występowania. U większości pacjentów konieczne było zastosowanie leczenia z powodu niedociśnienia ortostatycznego. U nielicznych pacjentów z niedociśnieniem ortostatycznym występowały epizody omdleń. Niedociśnienie ortostatyczne nie było ściśle związane ze wstrzyknięciem bortezomibu w bolusie. Mechanizm tego zjawiska nie jest znany, niemniej może być częściowo spowodowane neuropatią układu autonomicznego. Neuropatia układu autonomicznego może być związana z podawaniem bortezomibu albo bortezomib może nasilać już istniejące schorzenie, takie jak neuropatia cukrzycowa lub amyloidowa. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z omdleniami w wywiadzie otrzymujących leki mogące powodować niedociśnienie lub pacjentów odwodnionych wskutek nawracających biegunek lub wymiotów. Leczenie niedociśnienia ortostatycznego może obejmować dostosowanie dawek leków przeciwnadciśnieniowych, nawodnienie pacjenta, podanie mineralokortykosteroidów lub sympatykomimetyków. Pacjentów należy poinformować o konieczności zasięgnięcia porady lekarza jeśli wystąpią zawroty głowy, zamroczenie lub omdlenie.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES)

Odnotowywano przypadki wystąpienia zespołu PRES u pacjentów otrzymujących bortezomib. Zespół PRES to rzadkie, często odwracalne, szybko rozwijające się schorzenie neurologiczne, które może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem tętniczym, bólem głowy, letargiem, splątaniem, ślepotą i innymi zaburzeniami wzrokowymi oraz neurologicznymi. Rozpoznanie należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, ze wskazaniem na magnetyczny rezonans jądrowy (MRI). U pacjentów, u których wystąpił zespół PRES zaleca się odstawienie produktu leczniczego Bortezomib Actavis.

Niewydolność serca

Podczas leczenia bortezomibem zaobserwowano rozwój ostrej lub zaostrzenie istniejącej zastoinowej niewydolności serca i (lub) zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory serca. Zatrzymanie płynów może być czynnikiem predysponującym do wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych niewydolności serca. Pacjenci z chorobą serca lub z czynnikami ryzyka jej wystąpienia, powinni być ściśle monitorowani.

Badania elektrokardiograficzne

W badaniach klinicznych obserwowano pojedyncze przypadki wydłużenia odstępu QT o nieustalonej przyczynie.

Choroby płuc

U pacjentów otrzymujących bortezomib zaobserwowano rzadkie przypadki ostrych chorób płuc z tworzeniem się rozlanych nacieków o nieznannej etiologii, takiej jak zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach oraz zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) (patrz punkt 4.8). Niektóre z tych zdarzeń zakończyły się zgonem pacjenta. Zaleca się wykonanie badania rentgenowskiego klatki piersiowej przed rozpoczęciem leczenia, aby określić stan wyjściowy do oceny potencjalnych zmian w płucach po leczeniu.

W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony układu oddechowego (np. kaszel, duszność) należy niezwłocznie przeprowadzić diagnostykę i wdrożyć właściwe leczenie. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed kontynuacją leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis.

W badaniu klinicznym 2 pacjentów (z dwóch) otrzymujących z powodu nawrotu ostrej białaczki szpikowej cytarabinę w dużej dawce (2 g/m² na dobę) w postaci ciągłego wlewu przez 24 godziny równocześnie z daunorubicyną i bortezomibem zmarło z powodu ARDS na wczesnym etapie leczenia, a badanie zostało zakończone. Dlatego też leczenie skojarzone z cytarabiną w dużej dawce (2 g/m² na dobę) w ciągłym wlewie przez 24 godziny nie jest zalecane.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze szpiczakiem mnogim często obserwowano powikłania ze strony nerek. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Bortezomib jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe. Narażenie na bortezomib zwiększa się u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Tym pacjentom należy podawać zmniejszone dawki produktu leczniczego Bortezomib Actavis, i uważnie monitorować objawy toksyczności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Reakcje wątroby

U pacjentów otrzymujących bortezomib i inne produkty lecznicze, oraz cierpiących na ciężkie choroby współistniejące, obserwowano rzadkie przypadki niewydolności wątroby. Inne obserwowane zaburzenia czynności wątroby obejmowały zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych, hiperbilirubinemię oraz zapalenie wątroby. Zmiany te mogą być odwracalne po przerwaniu leczenia bortezomibem (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Ponieważ bortezomib jest produktem leczniczym cytotoksycznym i może gwałtownie zabijać nowotworowe komórki plazmatyczne oraz komórki MCL, mogą pojawić się powikłania w postaci zespołu rozpadu guza. Ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza obarczeni są pacjenci, u których przed leczeniem masa nowotworu była duża. Pacjentów tych należy uważnie monitorować i podjąć odpowiednie środki ostrożności.

Skojarzone stosowanie produktów leczniczych

Należy ściśle monitorować pacjentów, którym bortezomib podaje się w skojarzeniu z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania bortezomibu w skojarzeniu z substratami enzymu CYP3A4 lub CYP2C19 (patrz punkt 4.5).

U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe należy potwierdzić prawidłowe parametry czynności wątroby i zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi

Potencjalne reakcje związane z kompleksami immunologicznymi, takie jak reakcje typu choroby posurowiczej, zapalenie wielostawowe z towarzyszącą wysypką oraz proliferacyjne kłębuszkowe zapalenie nerek obserwowano niezbyt często. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji należy przerwać leczenie bortezomibem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wskazują, że bortezomib jest słabym inhibitorem izoenzymów 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 oraz 3A4 cytochromu P450 (CYP). Ponieważ udział enzymu CYP2D6 w metabolizmie bortezomibu jest ograniczony (7%), nie należy spodziewać się wpływu na metabolizm bortezomibu u pacjentów z fenotypowo małą aktywnością enzymu CYP2D6.

Badania interakcji lekowych oceniających wpływ ketokonazolu, silnego inhibitora enzymu CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) na podstawie danych pochodzących od 12 pacjentów wykazano średnie zwiększenie wartości AUC bortezomibu o 35% (CI_{90%} [1,032–1,772]). Dlatego należy ściśle monitorować pacjentów, u których stosuje się leczenie skojarzone bortezomibem z silnie działającymi inhibitorami enzymu CYP3A4 (np. ketokonazolem, rytonawirem).

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ omeprazolu, silnego inhibitora enzymu CYP2C19, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) nie stwierdzono istotnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu w oparciu o dane uzyskane od 17 pacjentów.

W badaniu interakcji lekowych oceniającym wpływ ryfampicyny, silnego induktora enzymu CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) na podstawie danych pochodzących od 6 pacjentów wykazano średnie zmniejszenie wartości AUC dla bortezomibu o 45%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania bortezomibu z silnymi induktorami enzymu CYP3A4 (np. ryfampicyną, karbamazepiną, fenytoiną, fenobarbitem i dziurawcem zwyczajnym) ze względu na zmniejszenie skuteczności.

W tym samym badaniu interakcji lekowych, oceniano wpływ deksametazonu, słabego induktora enzymu CYP3A4, na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) na podstawie danych od 7 pacjentów nie stwierdzono istotnego wpływu na farmakokinetykę bortezomibu.

W badaniu interakcji lekowych, oceniano wpływ melfalanu z prednizonem na farmakokinetykę bortezomibu (podawanego dożylnie) na podstawie danych od 21 pacjentów wykazano średnie zwiększenie AUC dla bortezomibu o 17%. Wynik ten nie jest uważany za istotny klinicznie.

Podczas badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki hipoglikemizujące niezbyt często i często obserwowano występowanie hipo- i hiperglikemii. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Bortezomib Actavis przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe może być konieczne uważne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawek leków przeciwcukrzycowych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci płci męskiej i żeńskiej będący w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas i do 3 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących ekspozycji na bortezomib w okresie ciąży. Badanie teratogennego wpływu bortezomibu nie zostało przeprowadzone.

Badania niekliniczne, podczas których bortezomib był podawany ciężarnym samicom szczurów i królików w maksymalnych tolerowanych przez nie dawkach nie wykazały wpływu na rozwój zarodka/płodu. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach mających na celu określenie wpływu bortezomibu na przebieg porodu oraz rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Bortezomib Actavis nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki tego wymaga. Jeżeli produkt leczniczy Bortezomib Actavis jest stosowany w okresie ciąży lub gdy pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia należy poinformować ją o potencjalnych zagrożeniach dla płodu.

Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, obejmującym ciężkie wady wrodzone zagrażające życiu. Talidomid jest przeciwwskazany w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie zostały spełnione wszystkie warunki programu zapobiegania ciąży podczas leczenia talidomidem. Pacjentki przyjmujące Bortezomib Actavis w skojarzeniu z talidomidem powinny przestrzegać warunków programu zapobiegania ciąży podczas leczenia talidomidem. W celu uzyskania dodatkowych informacji, patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego talidomid.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania bortezomibu do mleka ludzkiego. Podczas leczenia produktem leczniczym Bortezomib Actavis należy przerwać karmienie piersią, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowląt i dzieci.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu bortezomibu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Bortezomib może wywierać umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Przyjmowanie bortezomibu może wiązać się z wystąpieniem zmęczenia (bardzo często), zawrotów głowy (często), omdleń (niezbyt często), niedociśnienia ortostatycznego lub niewyraźnego widzenia (często). Dlatego pacjenci muszą zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie działania niepożądane zgłaszane niezbyt często podczas leczenia bortezomibem obejmowały: niewydolność serca, zespół rozpadu guza, nadciśnienie płucne, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii i ostre rozlane naciekowe choroby płuc. Rzadko obserwowano neuropatię autonomiczną. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia bortezomibem były: nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmęczenie, gorączka, małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenia, neuropatia obwodowa (w tym czuciowa), ból głowy, parestezja, zmniejszenie apetytu, duszność, wysypka, półpasiec i bóle mięśni.

Tabelaryczne podsumowanie dotyczące działań niepożądanych

Szpiczak mnogi

Działania niepożądane wymienione w tabeli 7 zostały uznane przez badaczy za co najmniej prawdopodobnie lub potencjalnie związane z bortezomibem. Zawarte w tabeli 7 działania niepożądane opierają się na zintegrowanym zestawie danych od 5476 pacjentów, spośród których 3996 było

leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m². W celu leczenia szpiczaka mnogiego Bortezomib został podany 3974 pacjentom.

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 7 opracowano z wykorzystaniem wersji 14.1 słownika MedDRA. Uwzględniono również działania niepożądane zaobserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, których nie odnotowano podczas badań klinicznych.

Tabela 7: Działania niepożądane u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych bortezomibem w badaniach klinicznych i wszystkie działania niepożądane powprowadzeniu produktu do obrotu niezależnie od wskazania[#]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	półpasiec (włącznie z postacią rozsianą i oczną), zapalenie płuc*, opryszczka*, zakażenia grzybicze*
	Niezbyt często	zakażenia*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia wirusowe*, posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, odoskrzelowe zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki*, opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [#] i mózgu, bakteriemia (w tym wywołana gronkowcami), jęczmień, grypa, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie związane z obecnością cewnika, zakażenie skóry*, zakażenie ucha*, zakażenie gronkowcami, zakażenie w obrębie zęba*
	Rzadko	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (w tym bakteryjne), zakażenie wirusem Epsteina-Barra, opryszczka narządów płciowych, zapalenie migdałków, zapalenie wyrostka sutkowatego, zespół zmęczenia po infekcji wirusowej
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	nowotwór złośliwy, białaczka plazmocytoza, rak nerkowokomórkowy, guz, ziarniniak grzybiasty, nowotwór łagodny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	małopłytkowość*, neutropenia*, niedokrwistość*
	Często	leukopenia*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*, gorączka neutropeniczna, koagulopatia*, leukocytoza*, limfadenopatia, niedokrwistość hemolityczna [#]
	Rzadko	rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, trombocytoza*, zespół nadlepkości, zaburzenia płytek krwi NOS, mikroangiopatia zakrzepowa (w tym plamica małopłytkowa) [#] , zaburzenia krwi NOS, skaza krwotoczna, naciek limfocytarny
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	obrzęk naczynioruchowy [#] , nadwrażliwość*
	Rzadko	wstrząs anafilaktyczny, amyloidoza, reakcja kompleksów immunologicznych typu III
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	zespół Cushing'a*, nadczynność tarczycy*, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego
	Rzadko	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	odwodnienie, hipokaliemia*, hiponatremia*, nieprawidłowa

i odżywiania		glikemia [*] , hipokalcemia [*] , nieprawidłowości enzymatyczne [*]
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza, nieprawidłowy rozwój [*] , hipomagnezemia [*] , hipofosfatemia [*] , hiperkaliemia [*] , hiperkalcemia [*] , hipernatremia [*] , nieprawidłowe stężenie kwasu moczowego [*] , cukrzyca [*] , retencja płynów
	Rzadko	hipermagnezemia [*] , kwasica, zaburzenia równowagi elektrolitowej [*] , nadmiar płynów, hipochloremia [*] , hipowolemia, hiperchloremia [*] , hiperfosfatemia [*] , zaburzenia metaboliczne, zespół niedoboru witamin z grupy B, niedobór witaminy B ₁₂ , dna moczanowa, zwiększenie apetytu, nietolerancja alkoholu
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia i zmiany nastroju [*] , zaburzenia lękowe [*] , zaburzenia snu i problemy ze snem [*]
	Niezbyt często	choroba psychiczna [*] , halucynacje [*] , zaburzenia psychotyczne [*] , splątanie [*] , bezsenność
	Rzadko	myśli samobójcze [*] , zaburzenia adaptacyjne, delirium, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	neuropatie [*] , obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja [*] , nerwoból [*]
	Często	neuropatia ruchowa [*] , utrata świadomości (w tym omdlenie), zawroty głowy [*] , zaburzenia odczuwania smaku [*] , letarg, ból głowy [*]
	Niezbyt często	drżenie, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, dyskineza [*] , zaburzenia koordynacji mózdkowej i równowagi [*] , zaburzenia pamięci (z wykluczeniem otępienia) [*] , encefalopatia [*] , zespół tylnej odwracalnej encefalopatii [#] , neurotoksyczność, zaburzenia drgawkowe [*] , neuralgia popółpaścowa, zaburzenia mowy [*] , zespół niespokojnych nóg, migrena, rwa kulszowa, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe odruchy [*] , zaburzenia węchu
	Rzadko	krwotok mózgowy [*] , krwotok śródczaszkowy (w tym podpajęczynówkowy) [*] , obrzęk mózgu, przemijający napad niedokrwieny, śpiączka, zaburzenia równowagi autonomicznego układu nerwowego, neuropatia autonomiczna, porażenie nerwów czaszkowych [*] , paraliż [*] , porażenie [*] , zamroczenie, zespół pnia mózgu, zaburzenia mózgowo-naczyniowe, uszkodzenie korzeni nerwowych, nadmierna aktywność psychomotoryczna, ucisk rdzenia kręgowego, zaburzenia funkcji poznawczych NOS, dysfunkcja ruchowa, zaburzenia układu nerwowego NOS, zapalenie korzeni nerwowych, ślinienie się, hipotonia
Zaburzenia oka	Często	obrzęk oka [*] , zaburzenia wzroku [*] , zapalenie spojówek [*]
	Niezbyt często	krwotok do gałki ocznej [*] , zakażenie powieki [*] , gradówka [#] , zapalenie powieki [#] , zapalenie gałki ocznej [*] , podwójne widzenie, zespół suchego oka [*] , podrażnienie oka [*] , ból oka, nasilone łzawienie, wydzielina z oka
	Rzadko	zmiana chorobowa rogówki [*] , wytrzeszcz, zapalenie siatkówki, mroczki, zaburzenia oka (w tym powieki) NOS, nabyte zapalenie gruczołu łzowego, fotofobia, fotopsja, neuropatia nerwu wzrokowego [#] , różne stopnie upośledzenie wzroku (w tym ślepotą) [*]
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy [*]
	Niezbyt często	zaburzenia słuchu (w tym szумы) [*] , upośledzenie słuchu (do głuchoty włącznie), dyskomfort uszu [*]
	Rzadko	krwotok z uszu, zapalenie nerwu przedsionkowego, zaburzenia uszu NOS

Zaburzenia serca	Niezbyt często	tamponada serca [#] , zatrzymanie krążenia*, migotanie serca (w tym przedsionków), niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, arytmia*, częstoskurcz*, kołatanie serca, dławica piersiowa, zapalenie osierdzia (w tym wysięk osierdziowy)*, kardiomiopatia*, dysfunkcja komór*, rzadkoskurcz
	Rzadko	trzepotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego*, blok przedsionkowo-komorowy*, zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny), zaburzenia rytmu typu Torsade de pointes, dławica piersiowa niestabilna, zaburzenia zastawek serca*, niewydolność tętnic wieńcowych, zatrzymanie zatokowe
Zaburzenia naczyniowe	Często	niedociśnienie*, niedociśnienie ortostatyczne, nadciśnienie tętnicze*
	Niezbyt często	incydent naczyniowo-mózgowy [#] , zakrzepica żył głębokich*, krwotok*, zakrzepowe zapalenie żył (w tym powierzchownych), zapaść krążeniowa (w tym wstrząs hipowolemiczny), zapalenie żył, zaczerwienienie twarzy*, krwiak (w tym okołonerkowy)*, zaburzenia krążenia obwodowego*, zapalenie naczyń, przekrwienie (w tym oczu)*
	Rzadko	zatorowość obwodowa, obrzęk limfatyczny, błądź, erytromelalgia (czerwienica bolesna kończyn), rozszerzenie naczyń krwionośnych, zmiana zabarwienia żył, niewydolność żylna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, krwawienie z nosa, zakażenia górnych lub dolnych dróg oddechowych*, kaszel*
	Niezbyt często	zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, obrzęk płuc (w tym ostry), krwawienie do pęcherzyków płucnych [#] , skurcz oskrzeli, przewlekła obturacyjna choroba płuc*, hipoksemia*, przekrwienie dróg oddechowych*, hipoksja, zapalenie opłucnej*, czkawka, wyciek z nosa, dysfonia, sapanie
	Rzadko	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej, bezdech, odma opłucnowa, niedodma, nadciśnienie płucne, krwioplucie, hiperwentylacja, duszność w pozycji leżącej, zapalenie płuc, kwasica oddechowa, przyspieszenie oddechu (tachypnoea), włóknienie płuc, zaburzenia oskrzeli*, hipokapnia*, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, ucisk w gardle, suchość w gardle, zwiększone wydzielanie w górnych drogach oddechowych, podrażnienie gardła, zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zaparcia
	Często	krwotok żołądkowo-jelitowy (w tym śluzówkowy)*, niestrawność, zapalenie jamy ustnej*, rozdęcie brzucha, ból jamy ustnej i gardła*, ból brzucha (w tym żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia w jamie ustnej*, wzdęcia
	Niezbyt często	zapalenie trzustki (w tym przewlekłe)*, krwiste wymioty, obrzęk warg*, niedrożność układu pokarmowego (w tym niedrożność jelita cienkiego, ileus)*, dyskomfort w jamie brzusznej, owrzodzenia jamy ustnej*, zapalenie jelit*, zapalenie żołądka*, krwawienie z dziąseł, choroba refluksowa przełyku*, zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>Clostridium difficile</i>), niedokrwiennie zapalenie jelita grubego [#] , zapalenie żołądkowo-jelitowe*, dysfagia, zespół jelita drażliwego, zaburzenia układu pokarmowego NOS, obłożenie języka, zaburzenia motoryki żołądkowo-

		jelitowej*, zaburzenia gruczołów ślinowych*
	Rzadko	ostre zapalenie trzustki, zapalenie otrzewnej*, obrzęk języka*, wodobrzusze, zapalenie przełyku, zapalenie warg, nietrzymanie stolca, atonia zwieracza odbytu, kamienie kałowe*, owrzodzenie i perforacja w obrębie żołądka i jelit przerost dziąseł, okrężnica olbrzymia, wydzielina z odbytu, pęcherze w jamie ustnej i gardle*, ból warg, zapalenie przyzębia, szczelina odbytu, zmiana rytmu wypróżnień, ból odbytnicy, nieprawidłowe stolce
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	nieprawidłowości w aktywności enzymów wątrobowych*
	Niezbyt często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby), zapalenie wątroby*, cholestaza
	Rzadko	niewydolność wątroby, hepatomegalia, zespół Budd-Chiari, zapalenie wątroby wywołane wirusem cytomegalii, krwotok w obrębie wątroby, kamica żółciowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka*, świąd*, rumień, suchość skóry
	Niezbyt często	rumień wielopostaciowy, pokrzywka, zespół Sweeta, toksyczne wykwity skórne, toksyczna-rozplywna nekroliza naskórka#, zespół Stevensa-Johnsona#, zapalenie skóry*, zaburzenia dotyczące włosów*, wybroczyny, siniak, uszkodzenie skóry, plamica, guzki na skórze*, łuszczyca, nadmierna potliwość, nocne poty, odleżyny#, trądzik*, pęcherze*, zaburzenia pigmentacji*
	Rzadko	reakcje skórne, naciek limfocytarny Jessnera, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, krwotok podskórny, sinica marmurkowata, stwardnienie skóry, grudki, reakcja nadwrażliwości na światło, łojotok, zimne poty, zaburzenia skórne NOS, przebarwienia skóry, owrzodzenia skóry, zaburzenia płytki paznokcia
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	ból mięśniowo-szkieletowy*
	Często	kurcze mięśni*, ból kończyn, osłabienie mięśni
	Niezbyt często	drgania mięśni, obrzęk stawów, zapalenie stawów*, sztywność stawów, miopatie*, uczucie ciężkości
	Rzadko	rabdomioliza, zespół stawu skroniowo-żuchwowego, przetoka, wysięk stawowy, ból szczęki, choroby kości, zakażenia i zapalenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*, torbiel maziówkowa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek*
	Niezbyt często	ostra niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek*, zakażenia dróg moczowych*, objawy przedmiotowe i podmiotowe z dróg moczowych*, krwimocz*, zastój moczu, zaburzenia oddawania moczu*, białkomocz, azotemia, skąpomocz*, częstomocz
	Rzadko	podrażnienie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	krwawienie z pochwy, ból narządów płciowych*, zaburzenia erekcji
	Rzadko	zaburzenia jąder*, zapalenie gruczołu krokowego, zaburzenia piersi u kobiet, tkliwość najądrza, zapalenie najądrza, ból w miednicy, owrzodzenie sromu
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Rzadko	aplazja, wady wrodzone układu pokarmowego, rybia łuska

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, osłabienie
	Często	obrzęk (w tym obwodowy), dreszcze, ból*, złe samopoczucie*
	Niezbyt często	ogólne pogorszenie stanu zdrowia*, obrzęk twarzy*, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zaburzenia błon śluzowych*, ból w klatce piersiowej, zaburzenia chodu, uczucie zimna, wynaczynienie*, powikłania związane z zastosowaniem cewnika naczyniowego*, zmiany odczuwania pragnienia*, uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej, uczucie zmian temperatury ciała*, ból w miejscu wstrzyknięcia*
	Rzadko	zgon (w tym nagły), niewydolność wielonarządowa, krwotok w miejscu wstrzyknięcia*, przepuklina (w tym rozwór)*, upośledzone gojenie*, stan zapalny, zapalenie żyły w miejscu wstrzyknięcia*, tkliwość, owrzodzenie, drażliwość, pozasercowy ból w klatce piersiowej, ból w miejscu wprowadzenia cewnika, uczucie ciała obcego
Badania diagnostyczne	Często	zmniejszenie masy ciała
	Niezbyt często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowe wyniki analiz białek*, zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań krwi*, zwiększenie stężenia białka C-reaktywnego
	Rzadko	nieprawidłowe wyniki gazometrii we krwi*, nieprawidłowy zapis EKG (w tym wydłużenie odcinka QT)*, nieprawidłowa wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), zmniejszenie pH żołądkowego, zwiększenie agregacji płytek, zwiększenie stężenia troponiny I, obecność wirusów potwierdzona serologicznie*, nieprawidłowe wyniki badania ogólnego moczu*
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Niezbyt często	upadek, kontuzja
	Rzadko	reakcja poprzetoczeniowa, złamania*, dreszcze*, urazy twarzy, urazy stawów*, oparzenia, skaleczenia, ból związany z zabiegiem, urazy po radioterapii*
Procedury medyczne i chirurgiczne	Rzadko	aktywacja makrofagów

NOS = niesklasyfikowane gdzie indziej (ang. *not otherwise specified*).

* Klasyfikacja dla więcej niż jednego preferowanego terminu ze słownika MedDRA.

Działania niepożądane niezależne od wskazania stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu

Chłoniak z komórek płaszczka (MCL)

Profil bezpieczeństwa bortezomibu u 240 pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych bortezomibem w dawce 1,3 mg/m² w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP) w porównaniu z 242 pacjentami leczonymi rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną, winkrystyną i prednizonem [R-CHOP] był względnie zbliżony do obserwowanego u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, a główne różnice opisano poniżej. Dodatkowe działania niepożądane stwierdzone podczas leczenia skojarzonego (BzR-CAP) to zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (< 1%) i niedokrwienie mięśnia sercowego (1,3%). Zbliżona częstość występowania tych zdarzeń w obu grupach terapeutycznych wskazuje, że nie mają one związku z zastosowaniem bortezomibu. Istotne różnice w populacji pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka w porównaniu z pacjentami uczestniczącymi w badaniach szpiczaka mnogiego to o $\geq 5\%$ większa częstość występowania hematologicznych działań niepożądanych (neutropenii, małopłytkowości, leukopenii, niedokrwistości, limfopenii), czuciowej neuropatii obwodowej, nadciśnienia tętniczego, gorączki, zapalenia płuc, zapalenia jamy ustnej i zaburzeń dotyczących włosów.

W tabeli 8 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone u $\geq 1\%$ pacjentów, z podobną lub większą częstością w grupie leczonej BzR-CAP i z co najmniej prawdopodobnym lub potencjalnie możliwym związkiem przyczynowym ze składnikiem leczenia BzR-CAP. Uwzględniono

również działania niepożądane stwierdzone w grupie leczonej schematem BzR-CAP uznane za co najmniej prawdopodobnie lub potencjalnie związane z bortezomibem na podstawie danych z wcześniejszych badań dotyczących szpiczaka mnogiego.

Wymienione poniżej działania niepożądane zestawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Tabelę 8 opracowano z wykorzystaniem wersji 16 słownika MedDRA.

Tabela 8: Działania niepożądane u pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczka leczonych BzR-CAP w badaniu klinicznym

Klasyfikacja układów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zapalenie płuc*
	Często	posocznica (w tym wstrząs septyczny)*, półpasiec (w tym postać rozsiana i oczna), zakażenia wirusem opryszczki*, zakażenia bakteryjne*, zakażenia górnych/dolnych dróg oddechowych*, zakażenia grzybicze*, opryszczka zwykła*
	Niezbyt często	zapalenie wątroby typu B, zakażenie*, odoskrzelowe zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	trombocytopenia*, gorączka neutropeniczna, neutropenia*, leukopenia*, niedokrwistość*, limfopenia*
	Niezbyt często	pancytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość*
	Niezbyt często	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zmniejszenie apetytu
	Często	hipokaliemia*, nieprawidłowa glikemia*, hiponatremia*, cukrzyca*, retencja płynów
	Niezbyt często	zespół rozpadu guza
Zaburzenia psychiczne	Często	zaburzenia snu i problemy ze snem
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	obwodowa neuropatia czuciowa, dyzestezja*, neuralgia*
	Często	neuropatie*, neuropatia ruchowa*, utrata świadomości (w tym omdlenie), encefalopatia*, obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa, zawroty głowy*, zaburzenia smaku*, neuropatia autonomiczna
	Niezbyt często	zaburzenia równowagi układu autonomicznego
Zaburzenia oka	Często	nieprawidłowe widzenie*
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zaburzenia słuchu (w tym szumy)*
	Niezbyt często	zawroty głowy*, upośledzenie słuchu (do głuchoty włącznie)
Zaburzenia serca	Często	migotanie serca (w tym przedsionków), arytmia*, niewydolność serca (w tym lewej i prawej komory)*, niedokrwienie mięśnia sercowego, dysfunkcja komór*
	Niezbyt często	zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym wstrząs kardiogeny)
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze*, niedociśnienie tętnicze*, niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	duszność*, kaszel*, czkawka
	Niezbyt często	zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatorowość płucna, zapalenie płuc, nadciśnienie płucne, obrzęk płuc (w tym ostry)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności i wymioty*, biegunka*, zapalenie jamy ustnej*, zaparcia

	Często	krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym z błon śluzowych)*, wzdęcie brzucha, niestrawność, ból jamy ustnej i gardła*, zapalenie żołądka*, owrzodzenia jamy ustnej*, dyskomfort w jamie brzusznej, dysfagia, zapalenie żołądka i jelit*, ból brzucha (w tym żołądka, jelit i śledziony)*, zaburzenia jamy ustnej*
	Niezbyt często	zapalenie jelita grubego (w tym spowodowane bakteriami <i>clostridium difficile</i>)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	hepatotoksyczność (w tym zaburzenia wątroby)
	Niezbyt często	niewydolność wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	zaburzenia dotyczące włosów*
	Często	świąd*, zapalenie skóry*, wysypka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	kurcze mięśni*, ból mięśniowo-kostny*, ból kończyn
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zakażenie układu moczowego*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	gorączka*, zmęczenie, osłabienie
	Często	obrzęk (w tym obwodowy), dreszcze, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, złe samopoczucie*
Badania diagnostyczne	Często	hiperbilirubinemia*, nieprawidłowe wyniki analiz dotyczących białek*, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

* Klasyfikacja dla więcej niż jednego preferowanego terminu ze słownika MedDRA.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reaktywacja wirusa ospy i półpaśca

Szpiczak mnogi

U 26% pacjentów w grupie terapeutycznej Bz+M+P zastosowano profilaktykę przeciwwirusową. Częstość występowania półpaśca u pacjentów z grupy terapeutycznej Bz+M+P wyniosła 17% w porównaniu z 3% pacjentów, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową.

Chłoniak z komórek płaszczka

Profilaktykę przeciwwirusową zastosowano u 137 spośród 240 pacjentów (57%) w grupie terapeutycznej BzR-CAP. Częstość występowania półpaśca wśród pacjentów z grupy BzR-CAP wyniosła 10,7% u pacjentów bez profilaktycznego leczenia przeciwwirusowego w porównaniu z 3,6% u pacjentów, którzy stosowali profilaktykę przeciwwirusową (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV)

Chłoniak z komórek płaszczka

Zakażenie wirusem HBV ze skutkiem śmiertelnym wystąpiło u 0,8% (n = 2) pacjentów w grupie, która nie otrzymywała bortezomibu (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; R-CHOP) oraz u 0,4% (n = 1) pacjentów leczonych bortezomibem w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (BzR-CAP). Całkowita częstość zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu B była podobna u pacjentów w grupie terapeutycznej BzR-CAP i R-CHOP (odpowiednio 0,8% i 1,2%).

Neuropatia obwodowa w leczeniu skojarzonym

Szpiczak mnogi

Poniższa tabela przedstawia częstość występowania neuropatii obwodowej w leczeniu skojarzonym w badaniach, w których bortezomib był podawany jako leczenie indukujące w skojarzeniu z deksametazonem (badanie IFM-2005-01) oraz z deksametazonem i talidomidem (badanie MMY-3010):

Tabela 9: Częstość neuropatii obwodowej podczas leczenia indukującego w zależności od toksyczności i rezygnacji z leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N = 239)	BzDx (N = 239)	TDx (N = 126)	BzTDx (N = 130)
Częstość występowania NO (%)				
Wszystkie stopnie NO	3	15	12	45
NO ≥ stopnia 2.	1	10	2	31
NO ≥ stopnia 3.	< 1	5	0	5
Rezygnacja z leczenia z powodu NO(%)	< 1	2	1	5

VDDx = winkrystyna, dokсорubicyna, deksametazon; BzDx = bortezomib, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; BzTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; NO = neuropatia obwodowa.

Uwaga: Termin neuropatia obwodowa obejmuje następujące preferowane terminy: neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia ruchowa, obwodowa neuropatia czuciowa i polineuropatia.

Chłoniak z komórek płaszczka

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania obwodowej neuropatii w leczeniu skojarzonym w badaniu LYM-3002, w którym bortezomib był podawany w skojarzeniu z cyklofosfamidem, dokсорubicyną i prednizonem (R-CAP).

Tabela 10: Częstość obwodowej neuropatii w badaniu LYM-3002 w zależności od toksyczności i przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej

	BzR-CAP (n = 240)	R-CHOP (n = 242)
Częstość występowania NO (%)		
Wszystkie stopnie NO	30	29
NO ≥ stopnia 2.	18	9
NO ≥ stopnia 3.	8	4
Przerwanie leczenia z powodu NO (%)	2	< 1

BzR-CAP = bortezomib, rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna i prednizon; R-CHOP = rytuksymab, cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna i prednizon; NO = neuropatia obwodowa.

Termin neuropatia obwodowa obejmuje następujące preferowane terminy: obwodowa neuropatia czuciowa, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia ruchowa i obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa.

Pacjenci w podeszłym wieku z chłoniakiem z komórek płaszczka

42,9% pacjentów z grupy terapeutycznej BzR-CAP było w wieku 65–74 lat i 10,4% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat. Chociaż w drugiej grupie pacjentów leczenie było gorzej tolerowane, zarówno w grupie leczonej schematem BzR-CAP i R-CHOP ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 68% w grupie BzR-CAP w porównaniu z 42% w grupie R-CHOP.

Zauważalne różnice w profilu bezpieczeństwa bortezomibu podawanego podskórnym i dożylnym w monoterapii

W badaniu III fazy u pacjentów otrzymujących bortezomib w podaniu podskórnym obserwowano o 13% mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które miały nasilenie co najmniej 3. stopnia w porównaniu z podaniem dożylnym, także o 5% rzadziej występowała konieczność przerwania leczenia bortezomibem. Całkowita częstość występowania biegunki, bólu żołądka, jelit i jamy brzusznej, osłabienia, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz neuropatii obwodowej była o 12–15% mniejsza po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym. Dodatkowo odnotowano o 10% mniejszą częstość występowania neuropatii obwodowej co najmniej 3. stopnia, a odsetek przypadków przerwania leczenia z powodu neuropatii obwodowej był o 8% mniejszy po podaniu podskórnym w porównaniu z podaniem dożylnym.

U 6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane w miejscu wstrzyknięcia podskórnego, głównie zaczerwienienie. Dolegliwości ustępowały w ciągu 6 dni (mediana). U dwóch pacjentów konieczna

była modyfikacja dawki. U dwóch pacjentów (1%) wystąpiły ciężkie działania niepożądane – 1 przypadek świądu i 1 przypadek zaczerwienia.

U 5% pacjentów otrzymujących bortezomib w podaniu podskórnym oraz u 7% pacjentów otrzymujących bortezomib w podaniu dożylnym nastąpił zgon podczas leczenia. Postępująca choroba była przyczyną zgonu 18% pacjentów w grupie podania podskórnego oraz 9% w grupie podania dożylnego.

Wznowienie leczenia u pacjentów, u których wystąpił nawrót szpiczaka mnogiego

W badaniu, w którym 130 pacjentów, u których doszło do nawrotu szpiczaka mnogiego leczono bortezomibem (którzy wcześniej co najmniej częściowo odpowiadali na leczenie bortezomibem w leczeniu skojarzonym), stwierdzono, że u przynajmniej 25% badanych do najczęściej występujących działań niepożądanych wszystkich stopni, należy: małopłytkowość (55%), neuropatia (40%), niedokrwistość (37%), biegunka (35%) oraz zaparcia (28%). Neuropatię obwodową wszystkich stopni i neuropatię obwodową \geq stopnia 3. obserwowano odpowiednio u 40% i 8,5% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie z zastosowaniem dawki ponad dwukrotnie większej niż zalecana wiązało się z wystąpieniem nagłego objawowego niedociśnienia i małopłytkowości oraz zgonem. Wyniki farmakologicznych badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa układu sercowo-naczyniowego przedstawiono w punkcie 5.3.

Nie jest znane żadne antidotum w przypadku przedawkowania bortezomibu. W przypadku przedawkowania należy monitorować parametry życiowe pacjenta oraz wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające w celu utrzymania ciśnienia krwi (takie jak podanie płynów, środków podnoszących ciśnienie tętnicze lub leków o działaniu inotropowym) oraz prawidłowej temperatury ciała (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX32.

Mechanizm działania

Bortezomib jest inhibitorem proteasomu. Został specjalnie opracowany by hamować podobną do chymotrypsyny czynność proteasomu 26S w komórkach ssaków. Proteasom 26S jest dużym kompleksem białkowym rozkładającym białka prezentowane przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa kluczową rolę w regulacji obrotu specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrzkomórkową. Hamowanie aktywności proteasomu 26S zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na różne kaskady przekazywania sygnałów w komórce rakowej, co w ostateczności prowadzi do jej śmierci.

Bortezomib jest wysoce selektywny względem proteasomu. W stężeniu 10 μ mol/l bortezomib nie hamuje aktywności żadnego z wielu przebadanych receptorów i proteaz. Jest jednocześnie ponad 1500-krotnie bardziej selektywny względem proteasomu niż względem następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania aktywności proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib oddysocjowuje od proteasomu w czasie $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut, co udowadnia odwracalne działanie bortezomibu.

Hamowanie aktywności proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, między innymi poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących przebieg cyklu komórkowego, oraz aktywację czynnika jądrowego kappa B (NF-kB). Hamowanie aktywności proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję, którego aktywacja jest warunkiem rozwoju nowotworu, wpływa na wzrost i przeżycie komórki, angiogenezę, interakcje między komórkami i przerzuty nowotworu. W szpiczaku mnogim bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do interakcji z mikrośrodowiskiem szpiku kostnego.

Z doświadczeń wynika, że bortezomib działa cytotoksycznie na wiele rodzajów komórek nowotworowych oraz że komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na działanie prowadzące do apoptozy spowodowane hamowaniem aktywności proteasomu niż komórki prawidłowe. Bortezomib w warunkach *in vivo* w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym szpiczaka mnogiego, powodował spowolnienie wzrostu guza.

Dane z badań *in vitro*, *ex-vivo* i modeli zwierzęcych sugerują, że bortezomib zwiększa różnicowanie i aktywności osteoblastów oraz hamuje działanie osteoklastów. Efekty te obserwowano u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z zaawansowaną chorobą osteolityczną i leczonych bortezomibem.

Kliniczna skuteczność w przypadkach nieleczzonego wcześniej szpiczaka mnogiego

Przeprowadzono otwarte, prospektywne, międzynarodowe, randomizowane (1:1) badanie fazy III (MMY-3002 VISTA) w grupie 682 pacjentów w celu określenia, czy stosowanie bortezomibu (podawanego dożylnie w dawce 1,3 mg/m²) w skojarzeniu z melfalanem (9 mg/m²) i prednizonem (60 mg/m²) skutkuje wydłużeniem czasu do progresji (ang. *time to progression*, TTP) w porównaniu z leczeniem melfalanem (9 mg/m²) i prednizonem (60 mg/m²) u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim. Leczenie podawano przez maksymalnie 9 cykli (około 54 tygodni) i przerywano wcześniej z powodu progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu wyniosła 71 lat. Mężczyźni stanowili 50% uczestników. 88% pacjentów było rasy białej, a mediana punktacji oceny stopnia sprawności fizycznej wg Karnofsky'ego wyniosła 80. U pacjentów występował szpiczak IgG/IgA/łańcuchów lekkich odpowiednio w 63%/25%/8% przypadków, mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 105 g/l, a mediana liczby płytek krwi – 221,5 x 10⁹/l. U zbliżonego odsetka pacjentów klirens kreatyniny wynosił ≤ 30 ml/min (3% w każdej grupie).

Zaplanowana wcześniej, przeprowadzona podczas trwania badania analiza wstępna wykazała, że spełnione zostały założenia dla pierwszorzędnego punktu końcowego, czasu do progresji, więc pacjentom z grupy M+P zaproponowano zmianę leczenia na Bz+M+P. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16,3 miesiąca. Ostateczną ocenę czasu przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem mediany okresu obserwacji wynoszącej 60,1 miesiąca. W grupie otrzymującej Bz+M+P zaobserwowano istotną statystycznie przewagę dotyczącą czasu przeżycia (HR = 0,695; p = 0,00043) mimo kolejnych schematów leczenia, w tym obejmujących bortezomib. Mediana czasu przeżycia w grupie otrzymującej Bz+M+P wyniosła 56,4 miesiąca w porównaniu z 43,1 miesiąca w grupie M+P. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11: Wyniki dotyczące skuteczności po ostatecznej ocenie czasu przeżycia do badania VISTA

Punkt końcowy do oceny skuteczności	Bz+M+P n = 344	M+P n = 338
Czas do progresji Zdarzenia, n (%)	101 (29)	152 (45)

Punkt końcowy do oceny skuteczności	Bz+M+P n = 344	M+P n = 338
Mediana ^a (95% CI)	20,7 m. (17,6, 24,7)	15,0 m. (14,1, 17,9)
Współczynnik względny ^b (95% CI)	0,54 (0,42, 0,70)	
Wartość p ^c	0,000002	
Czas przeżycia bez progresji choroby Zdarzenia, n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (95% CI)	18,3 m. (16,6, 21,7)	14,0 m. (11,1, 15,0)
Współczynnik względny ^b (95% CI)	0,61 (0,49, 0,76)	
Wartość p ^c	0,00001	
Przeżycie całkowite* Zdarzenia (zgony), n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (95% CI)	56,4 m. (52,8, 60,9)	43,1 m. (35,3, 48,3)
Współczynnik względny ^b (95% CI)	0,695 (0,567, 0,852)	
Wartość p ^c	0,00043	
Wskaźnik odpowiedzi populacja ^c n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f , n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f , n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR (near CR), n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f , n (%)	238 (71)	115 (35)
Wartość p ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Obniżenie stężenia białka M w surowicy populacja ^g n = 667	n = 336	n = 331
>= 90%, n (%)	151 (45)	34 (10)
Czas do pierwszej odpowiedzi w grupie CR + PR		
Mediana	1,4 m.	4,2 m.
Mediana^a czasu trwania odpowiedzi		
CR ^f	24,0 m.	12,8 m.
CR+PR ^f	19,9 m.	13,1 m.
Czas do kolejnego leczenia Zdarzenia, n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (95% CI)	27,0 m. (24,7, 31,1)	19,2 m. (17,0, 21,0)
Współczynnik względny ^b (95% CI)	0,557 (0,462, 0,671)	
Wartość p ^c	< 0,000001	

a Estymator Kaplana-Meiera.

b Współczynnik względny oszacowano na podstawie modelu proporcjonalnego współczynnika Coxa skorygowanego z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i regionu. Współczynnik względny nieprzekraczający 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BMP.

c Nominalna wartość p oparta na stratyfikowanym teście logarytmicznym rang skorygowanym z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: β_2 -mikroglobuliny, albuminy i regionu.

- d Wartość p dla wskaźnika odpowiedzi (CR+PR) z testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela skorygowanego z uwzględnieniem czynników stratyfikacji.
- e Populacja, w której wystąpiła odpowiedź na leczenie, obejmuje pacjentów z mierzalną chorobą w punkcie początkowym.
- f CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*). Kryteria EBMT.
- g Wszyscy pacjenci poddani randomizacji z wydzielającą postacią choroby.
Aktualizacja dotycząca przeżycia opiera się na medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 60,1 miesiąca.
m.: miesiące
CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia komórek szpiku kostnego

Przeprowadzono dwa otwarte randomizowane, wieloośrodkowe badania III fazy próby (IFM-2005-01, MMY-3010) w celu wykazania bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu w skojarzeniach dwu- i trzylekowych z innymi chemioterapeutykami jako leczenia indukującego przed przeszczepieniem komórek szpiku kostnego u pacjentów z nieleczonym wcześniej szpiczakiem mnogim.

W badaniu IFM-2005-01 bortezomib w skojarzeniu z deksametazonem [BzDx, n = 240] porównano ze schematem winkrystyna-doksorubicyna-deksametazon [VDDx, n = 242]. U pacjentów z grupy BzDx zastosowano cztery trwające 21 dni cykle leczenia, z których każdy obejmował bortezomib (podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w dniu 1., 4., 8. i 11.) oraz podawany doustnie deksametazon (40 mg/dobę w dniach 1–4 oraz 9–12 w cyklach 1. i 2. oraz w dniach 1–4 w cyklach 3. i 4.).

Autologiczny przeszczep komórek szpiku kostnego wykonano u 198 (82%) i 208 (87%) pacjentów odpowiednio w grupie VDDx oraz BzDx. U większości pacjentów wykonano pojedynczy przeszczep. Cechy demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby w punkcie początkowym badania były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Mediana wieku pacjentów biorących udział w badaniu wyniosła 57 lat. Mężczyźni stanowili 55% uczestników, a u 48% pacjentów stwierdzono wysokie ryzyko w badaniu cytogenetycznym. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 13 tygodni w grupie VDDx oraz 11 tygodni w grupie BzDx. Mediana liczby wykonanych cykli leczenia wyniosła w obu grupach 4 cykle. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był wskaźnik odpowiedzi po indukcji (CR+nCR). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w CR+nCR przemawiającą na korzyść skojarzenia bortezomibu i deksametazonu. Drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności obejmowały wskaźniki odpowiedzi po przeszczepie (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), czas przeżycia bez progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 12.

Tabela 12: Wyniki dotyczące skuteczności z badania IFM-2005-01

Punkty końcowe	BzDx	VDDx	OR; 95% CI; wartość p^a
IFM-2005-01	n = 240 (populacja ITT)	n = 242 (populacja ITT)	
<i>RR (po indukcji)</i>			
*CR+nCR	14,6 (10,4, 19,7)	6,2 (3,5, 10,0)	2,58 (1,37, 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR	77,1 (71,2, 82,2)	60,7 (54,3, 66,9)	2,18 (1,46, 3,24); < 0,001
% (95% CI)			
<i>RR (po przeszczepie)^b</i>			
CR+nCR	37,5 (31,4, 44,0)	23,1 (18,0, 29,0)	1,98 (1,33, 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR	79,6 (73,9, 84,5)	74,4 (68,4, 79,8)	1,34 (0,87, 2,05); 0,179
% (95% CI)			

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); nCR = niepełna odpowiedź całkowita (ang. *near complete response*); ITT = zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*); RR = wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*); Bz = bortezomib; BzDx = bortezomib, deksametazon; VDDx = winkrystyna, doksorubicyna, deksametazon; VGPR = bardzo dobra częściowa odpowiedź (ang. *very good partial response*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); OR = iloraz szans (ang. *odds ratio*).

* Pierwszorzędowy punkt końcowy.

a Iloraz szans dla wskaźników odpowiedzi oparty na estymatorze Mantela-Haenszela wspólnych ilorazów szans dla stratyfikowanych tabel; wartości p z testu Cochrańa-Mantela-Haenszela.

b Dotyczy wskaźnika odpowiedzi na leczenie po drugim przeszczepie u pacjentów, u których wykonano drugi przeszczep (42/240 [18%] w grupie BzDx i 52/242 [21%] w grupie VDDx).

Uwaga: Iloraz szans nieprzekraczający 1 wskazuje przewagę leczenia indukującego zawierającego Bz.

W badaniu MMY-3010 porównano leczenie indukujące z użyciem bortezomibu w skojarzeniu z talidomidem i deksametazonem [BzTDx, n = 130] ze schematem talidomid-deksametazon [TDx, n = 127]. U pacjentów z grupy BzTDx zastosowano sześć trwających 4 tygodnie cykli leczenia, z których każdy obejmował bortezomib (podawany dożylnie w dawce 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu w dniu 1., 4., 8. i 11. z trwającym 17 dni okresem przerwy w leczeniu w dniach 12–28), deksametazon (podawany doustnie w dawce 40 mg/dobę w dniach 1–4 oraz 8–11) oraz talidomid (podawany doustnie w dawce 50 mg na dobę w dniach 1–14, ze zwiększeniem dawki do 100 mg w dniach 15–28, a następnie do 200 mg na dobę).

Odpowiednio u 105 (81%) i 78 (61%) pacjentów w grupach BzTDx i TDx wykonano jeden autologiczny przeszczep komórek szpiku kostnego. Cechy demograficzne pacjentów i charakterystyka choroby w punkcie początkowym badania były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Mediana wieku pacjentów w grupach BzTDx i TDx wyniosła odpowiednio 57 i 56 lat. Odpowiednio 99% i 98% pacjentów było rasy białej, a 58% i 54% uczestników stanowili mężczyźni. W grupie BzTDx 12% pacjentów sklasyfikowano na podstawie badania cytogenetycznego jako obarczonych wysokim ryzykiem, natomiast w grupie TDx — 16%. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 24,0 tygodnia, a mediana liczby zastosowanych cykli leczenia — 6,0. Wartości te były zbliżone w obu grupach terapeutycznych. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były wskaźniki odpowiedzi po indukcji oraz po przeszczepie (CR+nCR). Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w CR+nCR przemawiającą na korzyść skojarzenia bortezomibu, deksametazonu i talidomidu. Drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności obejmowały czas przeżycia bez progresji choroby oraz całkowity czas przeżycia. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13: Wyniki dotyczące skuteczności z badania MMY-3010

Punkty końcowe	BzTDx	TDx	OR; 95% CI; wartość p ^a
MMY-3010	n = 130 (populacja ITT)	n = 127 (populacja ITT)	
*RR (po indukcji)			
CR+nCR	49,2 (40,4, 58,1)	17,3 (11,2, 25,0)	4,63 (2,61, 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	84,6 (77,2, 90,3)	61,4 (52,4, 69,9)	3,46 (1,90, 6,27); < 0,001 ^a
*RR (po przeszczepie)			
CR+nCR	55,4 (46,4, 64,1)	34,6 (26,4, 43,6)	2,34 (1,42, 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (95% CI)	77,7 (69,6, 84,5)	56,7 (47,6, 65,5)	2,66 (1,55, 4,57); < 0,001 ^a

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*); CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); nCR = niepełna odpowiedź całkowita (ang. *near complete response*); ITT = zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*); RR = wskaźnik odpowiedzi (ang. *response rate*); Bz = bortezomib; BzTDx = bortezomib, talidomid, deksametazon; TDx = talidomid, deksametazon; PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); OR = iloraz szans (ang. *odds ratio*).

* Pierwszorzędowny punkt końcowy.

^a Iloraz szans dla wskaźników odpowiedzi oparty na estymatorze Mantela-Haenszela wspólnych ilorazów szans dla stratyfikowanych tabel; wartości p z testu Cochran-Mantela-Haenszela.

Uwaga: Iloraz szans nieprzekraczający 1 wskazuje przewagę leczenia indukującego zawierającego Bz.

Skuteczność kliniczna w przypadku nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu (podawanego dożylnie) oceniono w 2 badaniach (stosowano zalecaną dawkę wynoszącą 1,3 mg/m²) w porównaniu z deksametazonem (Dex): randomizowane badanie porównawcze III fazy (APEX) w grupie 669 pacjentów z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali 1–3 linie wcześniejszego leczenia, oraz jednoramienne badanie II fazy w grupie 202 pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej 2 linie leczenia i u których podczas stosowania ostatniego schematu leczenia doszło do nawrotu.

W badaniu III fazy leczenie bortezomibem prowadziło do uzyskania istotnie dłuższego czasu do progresji, istotnie dłuższego przeżycia i istotnie wyższego wskaźnika odpowiedzi w porównaniu z leczeniem deksametazonem (tabela 14) u wszystkich pacjentów, a także pacjentów, u których zastosowano wcześniej 1 linię leczenia. W wyniku przeprowadzenia zaplanowanej wcześniej analizy wstępnej na wniosek komisji monitorowania danych przerwano leczenie w grupie otrzymującej deksametazon, a wszystkim pacjentom przydzielonym losowo do leczenia deksametazonem zaproponowano leczenie bortezomibem, niezależnie od statusu choroby. Ze względu na tak wczesną

zmianę leczenia mediana czasu obserwacji dla pacjentów pozostających przy życiu wyniosła 8,3 miesiąca. Zarówno w przypadku pacjentów opornych na ostatnie leczenie, jak i pacjentów bez oporności całkowity czas przeżycia był istotnie dłuższy, a wskaźnik odpowiedzi był istotnie wyższy w grupie leczonej bortezomibem.

Wśród 669 pacjentów włączonych do udziału w badaniu 245 (37%) miało co najmniej 65 lat. Parametry odpowiedzi, jak i TTP (ang. time to progression, czas do progresji choroby) pozostawały istotnie lepsze podczas leczenia bortezomibem niezależnie od wieku pacjentów. Bez względu na początkowe stężenia β_2 -mikroglobuliny, wszystkie wskaźniki skuteczności (czas do progresji choroby, całkowity czas przeżycia oraz wskaźnik odpowiedzi) uległy znamiennej poprawie u pacjentów z grupy otrzymującej bortezomib.

W populacji pacjentów z opornością na leczenie z badania II fazy niezależna komisja ekspertów oceniała odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku. Mediana czasu przeżycia dla wszystkich pacjentów wyniosła 17 miesięcy (zakres od < 1 do ponad 36 miesięcy). Przeżycie to było dłuższe od mediany czasu przeżycia podobnej populacji pacjentów wynoszącej, według przewidywań badaczy, będących konsultantami klinicznymi, od sześciu do dziewięciu miesięcy. W analizie wieloczynnikowej wskaźnik odpowiedzi był niezależny od rodzaju szpiczaka, stopnia sprawności fizycznej, występowania delecji w chromosomie 13, a także liczby oraz rodzaju wcześniejszych schematów leczenia. U pacjentów poddanych 2–3 wcześniejszym schematom leczenia odsetek odpowiedzi wyniósł 32% (10/32), natomiast w przypadku pacjentów, u których zastosowano ponad 7 wcześniejszych schematów leczenia, wyniósł 31% (21/67).

Tabela 14: Podsumowanie rezultatów leczenia z badania III fazy (APEX) i badania II fazy

	Faza III		Faza III		Faza III		Faza II
	Wszyscy pacjenci		1 wcześniejsza linia leczenia		> 1 wcześniejsza linia leczenia		≥ 2 wcześniejsze linie leczenia
Zdarzenia związane z czasem	Bz n = 333 ^a	Dex n = 336 ^a	Bz n = 132 ^a	Dex n = 119 ^a	Bz n = 200 ^a	Dex n = 217 ^a	Bz n = 202 ^a
TTP, dni [95% CI]	189 ^b [148, 211]	106 ^b [86, 128]	212 ^d [188, 267]	169 ^d [105, 191]	148 ^b [129, 192]	87 ^b [84, 107]	210 [154, 281]
Roczny czas przeżycia, % [95% CI]	80 ^d [74,85]	66 ^d [59,72]	89 ^d [82,95]	72 ^d [62,83]	73 [64,82]	62 [53,71]	60
Najlepsza odpowiedź (%)	Bz n = 315 ^c	Dex n = 312 ^c	Bz n = 128	Dex n = 110	Bz n = 187	Dex n = 202	Bz n = 193
CR	20 (6) ^b	2 (< 1) ^b	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4) ^{**}
CR+nCR	41 (13) ^b	5 (2) ^b	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10) ^{**}
CR+nCR+PR	121 (38) ^b	56 (18) ^b	57 (45) ^d	29 (26) ^d	64 (34) ^b	27 (13) ^b	(27) ^{**}
CR+nCR+PR+MR	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35) ^{**}
Mediana czasu trwania Dni (miesiące)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385 [*]
Czas do odpowiedzi CR+PR (dni)	43	43	44	46	41	27	38 [*]

a Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT)

b Wartość p ze stratyfikowanego testu logarytmicznego rang; w analizie wg linii leczenia wykluczono stratyfikację z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia; p < 0,0001.

c Populacja, w której wystąpiła odpowiedź na leczenie, obejmuje pacjentów z mierzalną chorobą w punkcie początkowym, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

d Wartość p z testu chi-kwadrat Cochrańa-Mantela-Haenszela skorygowanego z uwzględnieniem czynników stratyfikacji; w analizie wg linii leczenia wykluczono stratyfikację z uwzględnieniem wcześniejszego leczenia.

* CR+PR+MR. ** CR = CR, (IF-); nCR = CR (IF+).

nd. = nie dotyczy; n.o. = nie oszacowano.

TTP = czas do progresji (ang. *time to progression*).

CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*).

Bz = bortezumib; Dex = deksametazon.

CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); nCR = niepełna odpowiedź całkowita (ang. *near complete response*).

PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); MR = minimalna odpowiedź (ang. *minimal response*).

W badaniu II fazy pacjenci, którzy nie osiągnęli optymalnej odpowiedzi na leczenie bortezumibem w monoterapii, mogli otrzymywać deksametazon w wysokiej dawce w skojarzeniu z bortezumibem. W protokole badania zezwolono na podawanie pacjentom deksametazonu, jeśli osiągnęli oni niepełną odpowiedź na bortezumib w monoterapii. Łącznie 74 pacjentom możliwym do oceny podano deksametazon w skojarzeniu z bortezumibem. W wyniku tego leczenia skojarzonego 18% pacjentów osiągnęło odpowiedź lub poprawę odpowiedzi [MR (11%) lub PR (7%)].

Skuteczność kliniczna bortezumibu podawanego podskórnie u pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim

W randomizowanym otwartym badaniu II fazy typu non-inferiority (nie gorszy niż) porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania bortezumibu podawanego podskórnie i dożylnie. W tym badaniu uwzględniono 222 pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem mnogim, których przydzielono losowo w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej przez 8 cykli bortezumib w dawce 1,3 mg/m² podawany podskórnie lub dożylnie. Pacjenci, którzy po 4 cyklach nie uzyskali optymalnej odpowiedzi (odpowiedź gorsza niż odpowiedź całkowita [CR]) na leczenie bortezumibem w monoterapii, mogli przyjmować deksametazon w dawce 20 mg na dobę w dniu podania bortezumibu i dnia następnego. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów ze stwierdzoną w punkcie początkowym neuropatią obwodową \geq stopnia 2. oraz liczbą płytek krwi $< 50\ 000/\mu\text{l}$. Ocena odpowiedzi była możliwa w przypadku 218 pacjentów.

W tym badaniu osiągnięto cel pierwszorzędowy zakładający co najmniej równoważność w odniesieniu do wskaźników odpowiedzi (CR+PR) po 4 cyklach leczenia bortezumibem w monoterapii, zarówno w przypadku podania podskórnego, jak i dożylnego. Wskaźniki odpowiedzi wyniosły 42% w obu grupach. Dodatkowo w przypadku drugorzędowych punktów końcowych w ocenie skuteczności związanych z odpowiedzią na leczenie oraz czasem do wystąpienia zdarzenia wykazano zbliżone wyniki dla podania podskórnego i dożylnego (tabela 15).

Tabela 15: Podsumowanie analiz skuteczności porównujących podskórne i dożylne podawanie bortezumibu

	Bortezumib grupa podania dożylnego		Bortezumib grupa podania podskórnego
Populacja z możliwością oceny odpowiedzi	n = 73		n = 145
Odsetek odpowiedzi po 4 cyklach, n (%)			
ORR (CR+PR)	31 (42)		61 (42)
Wartość p ^a		0,00201	
CR, n (%)	6 (8)		9 (6)
PR, n (%)	25 (34)		52 (36)
nCR, n (%)	4 (5)		9 (6)
Odsetek odpowiedzi po 8 cyklach, n (%)			
ORR (CR+PR)	38 (52)		76 (52)
Wartość p ^a		0,0001	
CR, n (%)	9 (12)		15 (10)
PR, n (%)	29 (40)		61 (42)
nCR, n (%)	7 (10)		14 (10)
Populacja zgodna z zaplanowanym	n = 74		n = 148

leczeniem^b		
TTP, miesiące	9,4	10,4
(95% CI)	(7,6, 10,6)	(8,5, 11,7)
Współczynnik względny (95% CI) ^c	0,839 (0,564, 1,249)	
Wartość p ^d	0,38657	
Czas przeżycia bez progresji choroby (PFS), miesiące	8,0	10,2
(95% CI)	(6,7, 9,8)	(8,1, 10,8)
Współczynnik względny (95% CI) ^c	0,824 (0,574, 1,183)	
Wartość p ^d	0,295	
Całkowity czas przeżycia w okresie 1 roku (%)^e	76,7	72,6
(95% CI)	(64,1, 85,4)	(63,1, 80,0)

- a Wartość p podano dla hipotezy co najmniej równoważnej skuteczności, w której założono, że grupa otrzymująca lek w podaniu podskórnym utrzyma co najmniej 60% odsetka odpowiedzi na leczenie odnotowanego w grupie podania dożylnego.
- b Do udziału w badaniu włączono 222 uczestników; leczenie bortezomibem zastosowano u 221 pacjentów.
- c Współczynnik względny oszacowano na podstawie modelu Coxa skorygowanego z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: stopnia zaawansowania wg ISS oraz liczby wcześniejszych linii leczenia.
- d Test logarytmiczny rang skorygowano z uwzględnieniem czynników stratyfikacji: stopnia zaawansowania wg ISS oraz liczby wcześniejszych linii leczenia.
- e Mediana czasu trwania okresu obserwacji to 11,8 miesiąca.

Leczenie skojarzone bortezomibem i pegylowaną doksorubicyną liposomalną (badanie DOXIL-MMY-3001)

Przeprowadzono otwarte wielośrodkowe, randomizowane badanie III fazy, prowadzone w grupach równoległych na grupie 646 pacjentów, w którym porównano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność bortezomibu w skojarzeniu z pegylowaną doksorubicyną liposomalną i bortezomibu w monoterapii u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 1 linię leczenia i u których nie doszło do progresji podczas leczenia opartego na antracyclinie. Pierwszorzędnym punktem końcowym w ocenie skuteczności był TTP, natomiast drugorzędowe punkty końcowe w ocenie skuteczności stanowiły OS (ang. overall survival – całkowite przeżycie) i ORR (ang. overall response rate – całkowity wskaźnik odpowiedzi) (CR+PR) z zastosowaniem kryteriów Europejskiej Grupy Przeszczepiania Szpiku (ang. European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT).

Analiza wstępna zdefiniowana w protokole (na podstawie TTP dla 249 zdarzeń) spowodowała wcześniejsze zakończenie badania dla oceny skuteczności. W analizie wstępnej wykazano obniżenie ryzyka TTP o 45% (95% CI: 29–57%, $p < 0,0001$) w przypadku pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone bortezomibem i pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Mediana TTP wyniosła 6,5 miesiąca w przypadku pacjentów leczonych bortezomibem w monoterapii oraz 9,3 miesiąca w przypadku pacjentów poddawanych leczeniu skojarzonemu bortezomibem i pegylowaną doksorubicyną liposomalną. Wyniki te, chociaż jeszcze niepełne, stanowiły analizę końcową zdefiniowaną w protokole.

Analiza końcowa OS dokonana po medianie czasu obserwacji wynoszącym 8,6 lat nie wykazała istotnych różnic w OS między ramionami badania. Mediana OS wyniosła 30,8 miesiący (95% CI; 25,2-36,5 miesiący) u pacjentów stosujących bortezomib w monoterapii i 33,0 miesiący (95% CI; 28,9-37,1 miesiący) u pacjentów stosujących skojarzoną terapię bortezomibem z pegylowaną liposomalną doksorubicyną.

Leczenie skojarzone bortezomibem i deksametazonem

Ze względu na brak jakiegokolwiek bezpośredniego porównania pomiędzy stosowaniem bortezomibu i bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w przypadku pacjentów z postępującym szpiczakiem mnogim przeprowadzono porównawczą analizę statystyczną typu matched-pair w celu porównania wyników z niepoddanej randomizacji grupy leczonej bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem (otwarte badanie II fazy, MMY-2045) z wynikami uzyskanymi w grupach leczonych bortezomibem w monoterapii z różnych randomizowanych badań III fazy (M34101-039 [APEX] i DOXIL MMY-3001) w tym samym wskazaniu.

Analiza typu matched-pair to metoda statystyczna, w której umożliwia się porównanie pacjentów z grupy terapeutycznej (np. leczonych bortezomibem w skojarzeniu z deksametazonem) i pacjentów z grupy porównawczej (np. leczonych bortezomibem) poprzez uwzględnienie czynników zakłócających w drodze indywidualnego parowania uczestników badania. Pozwala to na zminimalizowanie wpływu obserwowanych czynników zakłócających podczas oszacowywania wpływu leczenia z wykorzystaniem nierandomizowanych danych.

Zidentyfikowano 127 dopasowanych par pacjentów. W analizie wykazano poprawę ORR (CR+PR) (iloraz szans: 3,769; 95% CI: 2,045–6,947; $p < 0,001$), PFS (ang. progression free survival – czas przeżycia bez progresji choroby) (współczynnik względny: 0,511; 95% CI: 0,309–0,845; $p = 0,008$), TTP (współczynnik względny: 0,385; 95% CI: 0,212–0,698; $p = 0,001$) w przypadku bortezomibu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu ze stosowaniem bortezomibu w monoterapii.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące ponownego leczenia bortezomibem w przypadku nawrotowego szpiczaka mnogiego.

Przeprowadzono otwarte jednoramienne badanie fazy II MMY-2036 (RETRIEVE) mające na celu określenie skuteczności i bezpieczeństwa ponownego leczenia bortezomibem. Po progresji ponownemu leczeniu poddano 130 pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) ze szpiczakiem mnogim, u których uzyskano co najmniej odpowiedź częściową podczas wcześniejszego stosowania schematu leczenia obejmującego bortezomib. Podawanie bortezomibu rozpoczęto co najmniej 6 miesięcy po poprzednim leczeniu, w ostatniej tolerowanej dawce wynoszącej $1,3 \text{ mg/m}^2$ ($n = 93$) lub $\leq 1,0 \text{ mg/m}^2$ ($n = 37$). Lek podawano w 1., 4., 8. i 11. dniu co 3 tygodnie przez maksymalnie 8 cykli w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem, zgodnie ze standardem postępowania. Deksametazon podawano w skojarzeniu z bortezomibem 83 pacjentom w cyklu 1., a dodatkowych 11 pacjentów otrzymywało deksametazon podczas cykli ponownego leczenia bortezomibem. Pierwszorzędownym punktem końcowym było wystąpienie najlepszej potwierdzonej odpowiedzi na ponowne leczenie, ocenionej na podstawie kryteriów EBMT. Całkowity odsetek najlepszych odpowiedzi (CR + PR) na ponowne leczenie w grupie 130 pacjentów wyniósł 38,5% (95% CI: 30,1, 47,4).

Skuteczność kliniczna w przypadku nieleczzonego wcześniej chłoniaka z komórek płaszczą (MCL)
LYM-3002 było otwartym, randomizowanym badaniem III fazy, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania skojarzenia bortezomibu, rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizonu (BzR-CAP; $n = 243$) ze skojarzeniem rytuksymabu, cyklofosfamidu, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu (R-CHOP; $n = 244$) u dorosłych pacjentów z nieleczonym wcześniej MCL (w stadium II, III lub IV). Pacjenci z grupy terapeutycznej BzR-CAP otrzymywali bortezomib (w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ w dniach 1., 4., 8., 11. z okresem przerwy w leczeniu w dniach 12–21), rytuksymab dożylnie w dawce 375 mg/m^2 w dniu 1., cyklofosfamid dożylnie w dawce 750 mg/m^2 w dniu 1., doksorubicynę dożylnie w dawce 50 mg/m^2 w dniu 1. i prednizon doustnie w dawce 100 mg/m^2 w dniach 1–5 trwającego 21 dni cyklu leczenia bortezomibem. W przypadku pacjentów, u których pierwsza udokumentowana odpowiedź wystąpiła w 6. cyklu, zastosowano dodatkowe dwa cykle leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby oceniony przez niezależną komisję ekspertów (ang. *Independent Review Committee*, IRC). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji (TTP), czas do następnego leczenia w związku z chłoniakiem (ang. *time to next anti-lymphoma treatment*, TNT), czas trwania okresu bez leczenia (ang. *duration of treatment free interval*, TFI), całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) oraz wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CR/CRu), całkowite przeżycie (OS) i czas trwania odpowiedzi.

Cechy demograficzne oraz charakterystyka choroby w punkcie początkowym były dobrze zrównoważone pomiędzy dwiema grupami terapeutycznymi: mediana wieku pacjentów wyniosła 66 lat, mężczyźni stanowili 74% uczestników, 66% pacjentów było rasy białej, a 32% – rasy żółtej, u 69% pacjentów stwierdzono dodatni wynik dla MCL w badaniu aspiratu szpiku kostnego lub biopsji szpiku kostnego, u 54% pacjentów wynik międzynarodowego wskaźnika prognostycznego (ang. *International Prognostic Index*, IPI) wyniósł ≥ 3 , a u 76% stwierdzono stadium IV choroby. Czas trwania leczenia (mediana = 17 tygodni) oraz czas trwania okresu obserwacji (mediana = 40 miesięcy) były porównywalne w obu grupach terapeutycznych. Pacjentom podano 6 cykli (mediana) leczenia w obu grupach terapeutycznych, a u 14% pacjentów z grupy BzR-CAP i 17% pacjentów z grupy R-

CHOP zastosowano 2 dodatkowe cykle. Większość pacjentów w obu grupach ukończyła leczenie – 80% pacjentów z grupy BzR-CAP i 82% pacjentów z grupy R-CHOP. Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 16:

Tabela 16: Wyniki dotyczące skuteczności z badania LYM-3002

Punkt końcowy w ocenie skuteczności	BzR-CAP	R-CHOP	
n: pacjenci ITT	243	244	
Czas przeżycia bez progresji choroby (IRC)^a			
Zdarzenia, n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR ^b (95% CI) = 0,63 (0,50; 0,79) Wartość p ^d < 0,001
Mediana ^c (95% CI) (miesiące)	24,7 (19,8; 31,8)	14,4 (12; 16,9)	
Wskaźnik odpowiedzi			
n: pacjenci z możliwością oceny odpowiedzi	229	228	
Ogólny wskaźnik odpowiedzi całkowitej (CR+CRu) ^f , n (%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR ^e (95% CI) = 1,688 (1,148; 2,481) Wartość p ^g = 0,007
Ogólny wskaźnik odpowiedzi (CR+CRu+PR) ^h , n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR ^e (95% CI) = 1,428 (0,749; 2,722) Wartość p ^g = 0,275

a Na podstawie oceny niezależnej komisji ekspertów (IRC) (tylko dane radiologiczne).

b Współczynnik względny oszacowano na podstawie modelu Coxa stratyfikowanego z uwzględnieniem ryzyka IPI oraz stadium choroby. Współczynnik względny nieprzekraczający 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzR-CAP.

c Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera z metody „product limit”.

d Na podstawie testu logarytmicznego rang stratyfikowanego z uwzględnieniem ryzyka IPI oraz stadium choroby.

e Wykorzystano estymator Mantela-Haenszela wspólnych ilorazów szans dla stratyfikowanych tabel z uwzględnieniem ryzyka IPI oraz stadium choroby jako czynników stratyfikacji. Iloraz szans (OR) nieprzekraczający 1 wskazuje przewagę schematu leczenia BzR-CAP.

f Uwzględnia wszystkie odpowiedzi CR+CRu na podstawie oceny IRC, wyniku badania szpiku kostnego oraz LDH.

g Wartość p z testu chi-kwadrat Cochra-Mantela-Haenszela z uwzględnieniem ryzyka IPI oraz stadium choroby jako czynników stratyfikacji.

h Uwzględnia wszystkie odpowiedzi CR+CRu+PR potwierdzone przez IRC na podstawie badania radiologicznego niezależnie od weryfikacji w oparciu o wyniki badania szpiku kostnego i LDH.

CR = odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); CRu = niepotwierdzona odpowiedź całkowita (ang. *complete response unconfirmed*); PR = odpowiedź częściowa (ang. *partial response*); CI = przedział ufności (ang. *confidence interval*),

HR = współczynnik względny (ang. *hazard ratio*); OR = iloraz szans (ang. *odds ratio*); ITT = zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intent to treat*).

Mediana PFS na podstawie oceny badacza wyniosła 30,7 miesiąca w grupie BzR-CAP oraz 16,1 miesiąca w grupie R-CHOP (współczynnik względny [HR] = 0,51; p < 0,001). Zaobserwowano istotną statystycznie przewagę (p < 0,001) na korzyść grupy terapeutycznej BzR-CAP w porównaniu z grupą R-CHOP w odniesieniu do TTP (mediana odpowiednio 30,5 i 16,1 miesiąca), TNT (mediana odpowiednio 44,5 i 24,8 miesiąca) oraz TFI (mediana odpowiednio 40,6 i 20,5 miesiąca). Mediana czasu trwania całkowitej odpowiedzi wyniosła 42,1 miesiąca w grupie BzR-CAP oraz 18 miesięcy w grupie R-CHOP. Czas trwania odpowiedzi całkowitej był o 21,4 miesiąca dłuższy w grupie BzR-CAP (mediana 36,5 miesiąca w porównaniu z 15,1 miesiąca w grupie R-CHOP). Przy medianie czasu trwania okresu obserwacji wynoszącej 40 miesięcy mediana OS (56,3 miesiąca w grupie R-CHOP oraz nieosiągnięta w grupie BzR-CAP) przemawiała na korzyść grupy BzR-CAP (szacowany HR = 0,80; p = 0,173). Stwierdzono trend w kierunku wydłużenia całkowitego przeżycia przemawiający na korzyść grupy BzR-CAP; szacowany okres 4-letniego przeżycia osiągnęło 53,9% pacjentów w grupie R-CHOP i 64,4% pacjentów w grupie BzR-CAP.

Pacjenci z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL)

Przeprowadzono otwarte, nierandomizowane badanie fazy I/II w celu określenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności bortezomibu u pacjentów z leczoną wcześniej amyloidozą łańcuchów lekkich (AL). W trakcie badania nie zaobserwowano żadnych nowych problemów dotyczących bezpieczeństwa, a stosowanie bortezomibu nie zastrzało uszkodzenia narządów docelowych (serca, nerek i wątroby). W badawczej analizie skuteczności stwierdzono wskaźnik odpowiedzi na leczenie, mierzonej odpowiedzią hematologiczną (białko M), na poziomie 67,3% (w tym 28,6% przypadków CR) u 49 możliwych do oceny pacjentów leczonych maksymalnymi dozwolonymi dawkami

wynoszącymi 1,6 mg/m² raz w tygodniu i 1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu. W przypadku tych kohort dawkowania łączny okres rocznego przeżycia wyniósł 88,1%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących bortezomibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim oraz chłoniakiem z komórek płaszczą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Jednoramienne badanie fazy II, aktywności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki przeprowadzone przez Pediatriczną Grupę Onkologiczną oceniało działanie dodania bortezomibu do wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii u dzieci i młodych dorosłych pacjentów z nowotworami limfoidalnymi (białaczka limfoblastyczna z komórek prekursorowych B [ALL], ALL z komórek T i chłoniak limfoblastyczny z komórek T [LL]). Skuteczny schemat wieloskładnikowej reindukcji chemioterapii podawano w 3 blokach. Bortezomib podawano tylko w blokach 1 i 2 by uniknąć możliwej kumulacji toksycznych działań jednocześnie podawanych leków w bloku 3.

Całkowitą odpowiedź (CR) oceniano na zakończenie bloku 1. U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18 miesięcy od rozpoznania (n = 27) odsetek CR wyniósł 67% (95% CI: 46, 84); 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 44% (95% CI: 26, 62). U pacjentów z ALL pre-B z nawrotem w ciągu 18-36 miesięcy od rozpoznania (n = 33) odsetek CR wyniósł 79% (95% CI: 61, 91) a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 73% (95% CI: 54, 85). Odsetek CR u pacjentów z pierwszym nawrotem ALL z komórek T (n = 22;) wyniósł 68% (95% CI: 45, 86) a 4-miesięczny odsetek przeżycia bez zdarzenia wyniósł 67% (95% CI: 42, 83). Raportowanych danych o skuteczności nie uznaje się za wiążące (patrz punkt 4.2).

Stu czterdziestu (140) pacjentów z ALL lub LL włączono do badania i oceniono pod względem bezpieczeństwa; mediana wieku wyniosła 10 lat (zakres 1 do 26). Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa, gdy bortezomib dodano do standardowego pediatricznego schematu podstawowego. Następujące reakcje niepożądane (stopnia ≥ 3) stwierdzono częściej w schemacie zawierającym bortezomib w porównaniu z wcześniejszym badaniem kontrolnym, w którym podawano sam schemat podstawowy w bloku 1: obwodowa czuciowa neuropatia (3% versus 0%); ileus (2,1% versus 0%); niedotlenienie (8% versus 2%). Brak danych o możliwych następstwach lub częstości ustąpienia neuropatii obwodowej w tym badaniu. Stwierdzano także częściej zakażenia stopnia ≥ 3 . z neutropenią (24% versus 19% w bloku 1 i 22% versus 11% w bloku 2), zwiększoną aktywność ALAT (17% versus 8% w bloku 2), hipokaliemię (18% versus 6% w bloku 1 i 21% versus 12% w bloku 2) i hiponatremię (12% versus 5% w bloku 1 i 4% versus 0 w bloku 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po dożylnym podaniu 11 pacjentom ze szpiczakiem mnogim i klirensiem kreatyniny przekraczającym 50 ml/min bolusa zawierającego dawkę 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m² średnie maksymalne stężenia bortezomibu w osoczu po podaniu pierwszej dawki wyniosły odpowiednio 57 ng/ml i 112 ng/ml. Podczas podawania kolejnych dawek obserwowane średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło od 67 do 106 ng/ml w przypadku dawki 1,0 mg/m² i 89–120 ng/ml w przypadku dawki 1,3 mg/m².

Po podaniu pacjentom ze szpiczakiem mnogim (n=14 w grupie podania dożylnego, n=17 w grupie podania podskórnego) dawki 1,3 mg/m² w postaci bolusa dożylnego lub wstrzyknięcia podskórnego całkowite narażenie ogólnoustrojowe po podaniu dawek wielokrotnych (AUC_{last}) było takie samo w przypadku podania podskórnego i dożylnego. Wartość C_{max} po podaniu podskórnym (20,4 ng/ml) była niższa niż po podaniu dożylnym (223 ng/ml). Stosunek średniej geometrycznej wartości AUC_{last} wyniósł 0,99, a 90% przedziały ufności to 80,18–122,80%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji (V_d) bortezomibu mieściła się w zakresie 1659–3294 l po dożylnym podaniu pacjentom ze szpiczakiem mnogim jednej lub kilku dawek na poziomie 1,0 mg/m² lub

1,3 mg/m². Sugeruje to, że bortezomib ulega znacznej dystrybucji do tkanek obwodowych. W zakresie stężeń bortezomibu wynoszących 0,01–1,0 µg/ml wiązanie z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* wyniosło średnio 82,9%. Frakcja bortezomibu związanego z białkami osocza nie była zależna od stężenia.

Metabolizm

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na ludzkich mikrosomach wątrobowych oraz ludzkich izoenzymach cytochromu P450 uzyskanych metodą ekspresji cDNA wykazano, że bortezomib jest głównie metabolizowany w drodze oksydacji przez enzymy 3A4, 2C19 i 1A2 cytochromu P450. Głównym szlakiem metabolicznym jest deboronacja do dwóch metabolitów, które następnie podlegają hydroksylacji do kilku metabolitów. Deboronowane metabolity bortezomibu nie wykazują zdolności do hamowania aktywności proteasomu 26S.

Eliminacja

Średni okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) bortezomibu podawanego w dawkach wielokrotnych mieścił się w zakresie 40–193 godzin. Bortezomib ulega szybszej eliminacji po podaniu pierwszej dawki niż po zastosowaniu kolejnych dawek. Średni klirens całkowity wyniósł 102 l/h i 112 l/h po podaniu pierwszej dawki wynoszącej odpowiednio 1,0 mg/m² oraz 1,3 mg/m² i mieścił się w zakresie 15–32 l/h oraz 18–32 l/h po podaniu kolejnych dawek wynoszących odpowiednio 1,0 mg/m² i 1,3 mg/m².

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę bortezomibu oceniono w badaniu I fazy w trakcie pierwszego cyklu leczenia, w grupie 61 pacjentów głównie z litymi guzami oraz różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby. Bortezomib podawano w dawkach mieszczących się w zakresie 0,5–1,3 mg/m².

W porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby łagodne zaburzenia czynności wątroby nie miały wpływu na wartość AUC bortezomibu znormalizowaną względem dawki. Stwierdzono jednak zwiększenie o około 60% wartości AUC znormalizowanych względem dawki w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. W przypadku pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się zmniejszenie dawki początkowej oraz uważne monitorowanie (patrz tabela 6 w punkcie 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w grupie pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek, którzy zostali podzieleni na następujące grupy na podstawie wartości klirensu kreatyniny (CrCL): czynność prawidłowa (CrCL ≥ 60 ml/min/1,73 m², n = 12), łagodne zaburzenia (CrCL = 40–59 ml/min/1,73 m², n = 10), umiarkowane zaburzenia (CrCL = 20–39 ml/min/1,73 m², n = 9) i ciężkie zaburzenia (CrCL < 20 ml/min/1,73 m², n = 3). W badaniu uwzględniono również grupę dializowanych pacjentów, którym dawkę leku podawano po wykonaniu dializy (n = 8). Pacjentom podawano dożylnie bortezomib w dawce 0,7–1,3 mg/m² dwa razy w tygodniu. Narażenie na bortezomib (wartość AUC znormalizowana względem dawki oraz wartość C_{max}) było porównywalne we wszystkich grupach (patrz punkt 4.2).

Wiek

Właściwości farmakokinetyczne bortezomibu ustalono podając 104 dzieciom i młodzieży (2-16 lat) z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL) lub ostrą białaczką mieloblastyczną (AML) dwa razy w tygodniu dawki 1,3 mg/m² pc. dożylnie w bolusie. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetyki, klirens bortezomibu zwiększał się wraz ze zwiększeniem powierzchni ciała (pc.). Średnia geometryczna (%CV) klirensu wyniosła 7,79 (25%) L/h/m², objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniosła 834 (39%) L/m², a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 100 (44%) godzin. Po skorygowaniu wpływu pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i płeć nie miały istotnego klinicznie wpływu na klirens bortezomibu. Klirens bortezomibu skorygowany pod względem pc. u dzieci i młodzieży był podobny do stwierdzonego u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W teście *in vitro* aberracji chromosomowych z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego (ang. *chinese hamster ovary*, CHO) wykazano klastogenne działanie bortezomibu (powodowanie strukturalnych aberracji chromosomowych) w najmniejszym ocenianym stężeniu 3,125 µg/ml. Nie wykazano działania genotoksycznego bortezomibu w teście mutagenności *in vitro* (test Ames) oraz w teście mikrojądrowym *in vivo* u myszy.

W badaniach dotyczących toksyczności rozwojowej u szczurów i królików wykazano letalne działanie na zarodek i płód w dawkach wywołujących działania toksyczne u matki. Brak jednak bezpośredniej toksyczności w odniesieniu do zarodka i płodu w przypadku dawek niższych niż dawki toksyczne dla matki. Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności. W ramach ogólnych badań toksyczności dokonano jednak oceny tkanek układu rozrodczego. W trwającym 6 miesięcy badaniu przeprowadzonym na szczurach obserwowano degenerację jąder i jajników. Z tego powodu prawdopodobne jest, że bortezomib może potencjalnie wpływać na płodność kobiet i mężczyzn. Nie przeprowadzono badań nad rozwojem w okresie około- i pourodzeniowym.

W trwających przez wiele cykli badaniach dotyczących ogólnej toksyczności, które przeprowadzono na szczurach i małpach, głównymi narządami docelowymi były: przewód pokarmowy, co skutkowało wystąpieniem wymiotów lub biegunki, tkanki układu krwiotwórczego i limfatycznego, co skutkowało wystąpieniem cytopenii krwi obwodowej, zaniku tkanki limfoidalnej i ubogokomórkowego krwiotwórczego utkania szpiku kostnego. Wystąpiła również obwodowa neuropatia (obserwowana u małp, myszy i psów) z zajęciem czuciowych aksonów nerwu oraz niewielkie zmiany w nerkach. Po zaprzestaniu leczenia we wszystkich wymienionych docelowych narządach zaobserwowano częściowy lub całkowity powrót do stanu początkowego.

Na podstawie badań przeprowadzonych na zwierzętach ustalono, że przenikanie bortezomibu przez nieuszkodzoną barierę krew-mózg wydaje się być ograniczone, o ile zachodzi, a znaczenie tego faktu dla ludzi nie jest znane.

W przeprowadzonych na małpach i psach badaniach farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do układu sercowo-naczyniowego wykazano, że podawane dożylnie dawki przekraczające dwu- do trzykrotnie zalecaną dawkę kliniczną wyrażoną w mg/m² wiązały się z przyspieszeniem akcji serca, zmniejszeniem kurczliwości, niedociśnieniem i zgonem. Psy ze zmniejszoną kurczliwością serca i z niedociśnieniem reagowały na natychmiastową interwencję w postaci podania leków o dodatnim działaniu inotropowym lub zwiększających ciśnienie krwi. Co więcej, w badaniach prowadzonych na psach zaobserwowano nieznaczne wydłużenie skorygowanego odstępu QT.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Roztwór po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przygotowanego roztworu przez 8 godzin, jeśli jest przechowywany w temperaturze 25°C w oryginalnej fiolce i/lub strzykawce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać zużyty natychmiast, chyba że sposób rozpuszczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeśli produkt nie zostanie natychmiast zużyty, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres i warunki przechowywania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 10 ml ze szkła bezbarwnego typu I z korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką (zamknięcie typu *flip-off*), zawierająca 3,5 ml bortezomibu w tekturowym pudełku. <Fiolka znajduje się w osłonce ochronnej.>

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę jednorazowego użytku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Bortezomib jest produktem cytotoksycznym. Dlatego należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Bortezomib Actavis i podczas przygotowywania go do użycia. W celu uniknięcia kontaktu ze skórą zaleca się stosowanie rękawiczek i odzieży ochronnej.

Podczas obchodzenia się z produktem leczniczym Bortezomib Actavis należy ściśle przestrzegać **zasad aseptycznego postępowania**, ponieważ nie zawiera on substancji konserwujących.

Stwierdzono zgony po przypadkowym podaniu dooponowym bortezomibu. Bortezomib 1 mg proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego, natomiast lek Bortezomib Actavis, 3,5 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań może być podawany dożylnie lub podskórnie. Nie należy podawać leku Bortezomib Actavis dooponowo.

Instrukcja dotycząca rozcieńczeń

Produkt leczniczy Bortezomib Actavis musi być przygotowany do użycia przez wykwalifikowany personel medyczny.

Wstrzyknięcie dożylne

Zawartość każdej 10 ml fiolki produktu leczniczego Bortezomib Actavis, należy rozpuścić w 3,5 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Całkowite rozpuszczenie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 1 mg bortezomibu. Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek zmiany barwy lub obecności cząstek stałych przygotowany roztwór należy wyrzucić.

Wstrzyknięcie podskórne

Zawartość każdej 10 ml fiolki produktu leczniczego Bortezomib Actavis należy rozpuścić w 1,4 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Całkowite rozpuszczenie liofilizowanego proszku trwa krócej niż 2 minuty. Po rozpuszczeniu każdy ml roztworu zawiera 2,5 mg bortezomibu.

Rozpuszczony roztwór jest przezroczysty i bezbarwny, a jego ostateczne pH wynosi od 4 do 7. Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo w kierunku obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. W przypadku zauważenia jakiegokolwiek zmiany barwy lub obecności cząstek stałych przygotowany roztwór należy wyrzucić.

Usuwanie

Lek Bortezomib Actavis jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22879

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

11.08.2016